SBU UTVÄRDERAR
PUBLIKATION NR: 318
ISBN: 978-91-88437-60-0
PUBLICERAD: 27 NOVEMBER 2020
NEDLADDAD: 6 APRIL 2023

Behandling av depression med transkraniell magnetstimulering med H-spole (dTMS)

En uppdatering

STATENS BEREDNING FÖR MEDICINSK OCH SOCIAL UTVÄRDERING

Innehåll

Sammanfattning 4

Syfte och bakgrund 4

Slutsatser 4

Metod 5

Resultat 5

1. Inledning 7

1.1 Uppdrag 7

1.2 Syfte 7

1.3 Målgrupper 7

2. Bakgrund 8

2.1 Behandlingsalternativ för svårbehandlad depression 8

2.2 Bedömning av effekter av behandling 11

2.3 Kontroll i kliniska studier 11

2.4 Kostnader för dTMS-behandling 12

3. Metod 13

3.1 Frågor 13

3.2 Urvalskriterier 13

3.3 Process för urval av studier 14

3.4 Sammanvägning av resultat 15

3.5 Bedömning av de sammanvägda resultatens tillförlitlighet 16

4. Urval av studier 17

5. Resultat 18

5.1 Sammanfattning av resultaten 18

5.2 Effekter av dTMS 18

5.3 Biverkningar av dTMS 23

6. Etiska aspekter 26

7. Diskussion 27

7.1 Resultatdiskussion 27

7.2 Metoddiskussion 28

8. Överväganden för forskning 30

9. Projektgrupp, externa granskare, råd och nämnd 31

9.1 Projektgrupp 31

9.2 Externa granskare 31
9.3 Bindningar och jäv 31
9.4 SBU:s vetenskapliga råd 32
9.5 SBU:s nämnd 33
10. Ordförklaringar och förkortningar 34
11. Referenser 36
Bilaga 1 Litteratursökning 40
Bilaga 2-6 44
Länk till bilaga 2-6 45

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på www.sbu.se/318

ISBN 978-91-88437-60-0

Sammanfattning

Syfte och bakgrund

Depression är ett tillstånd som oftast förbättras av behandling. För dem vars symtom inte lindras tillräckligt av antidepressiva läkemedel eller psykologisk behandling finns ytterligare alternativ, som till exempel elektrokonvulsiv terapi (ECT) eller repetitiv transkraniell magnetstimulering (rTMS). Vid rTMS placeras en elektromagnetisk spole på patientens huvud som ger upprepade pulser för att stimulera delar av hjärnan som tros ha med depressionen att göra. En variant på rTMS är djup transkraniell magnetstimulering, här kallad dTMS. Man använder då en spole med en annan form (så kallad H-spole) än den vanligen vid rTMS använda spolen som är lindad som en åtta (figur-8-spole).

I denna rapport utvärderar SBU effekter och biverkningar av behandling med dTMS vid depression. Utvärderingen är en uppdatering av en tidigare rapport om behandling av depression med dTMS från år 2015 och har genomförts då flera nya randomiserade kontrollerade studier har tillkommit. Rapporten ingår i SBU:s regeringsuppdrag inom området psykisk ohälsa.

Slutsatser

- Det går inte att bedöma effekterna av dTMS jämfört med rTMS med figur-8-spole. Det saknas tillförlitliga studier som jämför dTMS med andra behandlingar mot depression.
- Jämfört med behandling med en overksam spole leder fyra veckors behandling med dTMS vid svårbehandlad depression till att 11 procentenheter fler blir symtomfria (mellan 1 och 22 procentenheter) (låg tillförlitlighet). Det går inte att bedöma om effekten kvarstår under längre tid.
- Epileptiska anfall kan förekomma vid dTMS-behandling, men är ovanliga. Det finns inget som tyder på att kognitiva biverkningar förekommer. Jämfört med behandling med en overksam spole orsakar dTMS lokal smärta hos 22 procentenheter fler (mellan 15 och 28 procentenheter) (måttlig tillförlitlighet).

Avsikten med dTMS har varit att åstadkomma en större effekt än den idag etablerade rTMS för patienter med svårbehandlad depression. Det är inte tillräckligt utvärderat hur effekten av dTMS står sig jämfört med annan behandling, men effekten verkar vara i ungefär samma storleksordning som för rTMS med annan spole. Samtidigt förefaller metoden ha få biverkningar förutom lokal smärta.

Studierna har utgått från olika populationer och antalet tidigare behandlingsförsök varierade. Det går inte att utesluta att dTMS är mer effektivt

för specifika patientgrupper och det vore värdefullt med utvärderingar inriktade på väldefinierade grupper som idag saknar lämpliga behandlingsalternativ.

Metod

Den systematiska översikten genomfördes enligt internationella riktlinjer (PRISMA) och SBU:s metodbok. För att inkluderas skulle studierna vara randomiserade och vara avgränsade till personer med depression vid unipolär eller bipolär sjukdom. Interventionen var transkraniell magnetstimulering med H-spole. Overksam spole eller annan depressionsbehandling accepterades som kontrollåtgärd. Ingen hälsoekonomisk analys genomfördes.

Resultat

Totalt fem randomiserade kliniska studier som beskrev effekt och biverkningar av dTMS inkluderades. Resultaten av utvärderingen finns sammanfattade i Tabell 1 nedan.

Tabell 1 Sammanfattning av effekter av behandling av depression med dTMS.

	Remission (symtomfria)	Respons (svar på behandling)	Minskning av depressionspoäng
dTMS jämfört med rTMS med figur-8-spole			
Efter avslutad behandling (1 studie)	Går inte att bedöma (⊕◯◯◯)[a]	Går inte att bedöma (⊕◯◯◯)[a]	Går inte att bedöma (⊕◯◯◯)[a]
dTMS jämfört med overksam spole			
Efter avslutad behandling (4 studier)	11 % fler uppnår remission (95 % KI, 1 till 22 %) (⊕⊕◯◯)[b,c]	13 % fler uppnår respons (95 % KI, 1 till 25 %) (⊕⊕◯◯)[b,c]	Minskning med 2,9 poäng mer (95 % KI, 1,5 till 4,2 poäng) (⊕⊕◯◯)[b,d]
4 veckor efter avslutad behandling (1 studie)	Går inte att bedöma (⊕◯◯◯)[a]	Går inte att bedöma (⊕◯◯◯)[a]	Går inte att bedöma (⊕◯◯◯)[a]

KI = Konfidensintervall; **%** = Procentenheter
[a.] Avdrag med tre poäng för precision på grund av att underlaget enbart baseras på en enda studie med få deltagare.
[b.] Avdrag med ett poäng för risk för bias på grund av osäkerheter med rapporteringen, särskilt i den största studien, och på grund av att 3 av 4 studier var sponsrade av företaget som utvecklat produkten och där fanns det oklarheter i hur stor utsträckning företaget medverkat.
[c.] Avdrag med ett poäng för precision på grund av att det var få deltagare och få händelser i studierna.
[d.] Avdrag med ett poäng för precision på grund av att analysen omfattade få deltagare och studier.

Faktaruta 1 Tillförlitlighet enligt GRADE-systemet

Tillförlitligheten graderas i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har en **hög tillförlitlighet** (⨁⨁⨁⨁)
  (Bedömningen är att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har en **måttlig tillförlitlighet** (⨁⨁⨁◯)
  (Bedömningen är att det är **troligt** att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har en **låg tillförlitlighet (⨁⨁◯◯)**
  (Bedömningen är att det är **möjligt** att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har en **mycket låg tillförlitlighet (⨁◯◯◯)**
  (Det går inte att bedöma om resultatet stämmer)

När det helt saknas studier som uppfyller inklusionskriterierna anges "studier saknas", utan gradering av tillförlitligheten.

1. Inledning

1.1 Uppdrag

SBU har fått i uppdrag av regeringen (dnr S2019/05315/RS) att genomföra kunskapssammanställningar inom området psykisk ohälsa. Som en del av detta regeringsuppdrag uppdaterar vi rapporten om behandling av depression med djup transkraniell magnetstimulering med H-spole från år 2015 [1].

1.2 Syfte

Den tidigare rapporten från år 2015 om behandling av depression med djup transkraniell magnetstimulering med H-spole byggde enbart på en randomiserad studie. Flera studier var vid denna tid pågående och det var därför troligt att kunskapsläget skulle förbättras inom de närmaste åren. Flera randomiserade studier har nu publicerats och det är därför värdefullt att på nytt utvärdera effekten av djup transkraniell magnetstimulering med H-spole vid behandling av depression.

1.3 Målgrupper

Rapporten riktas till Regeringskansliet, till beslutsfattare inom hälso- och sjukvården och till specialistpsykiatrin. Andra viktiga målgrupper är brukarföreningar så som riksförbundet Balans och Nationell samverkan för psykisk hälsa, NSPH.

2. Bakgrund

Depression är ett vanligt förekommande tillstånd [2]. Enligt en svensk studie förekommer depression någon gång i livet hos 23 procent av männen och 31 procent av kvinnorna [3]. Oftast är depression en episodisk åkomma hos patienten som antingen tillfrisknar efter behandling eller så upphör depressionen spontant. Men om behandlingseffekten inte är tillräcklig och förloppet blir långvarigt eller kroniskt blir bördan stor för både patient och omgivning.

Vid behandling av depressiva tillstånd har varken antidepressiva läkemedel eller psykologiska behandlingar alltid tillräcklig effekt [4]. Den amerikanska STAR*D-studien (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) bekräftade att det finns ett betydande antal patienter som inte tillfrisknar trots flera behandlingsförsök med läkemedel och som därför behöver andra behandlingsalternativ [4]. I vissa fall blir depressiva tillstånd, med sannolikt mycket skiftande etiologi, mycket svårbehandlade och värdet av antidepressiva läkemedel kan i vissa fall vara begränsat [4] [5]. Om dessa tillstånd är förenade med svåra symtom rekommenderar Socialstyrelsen att litium bör prövas [6]. Nyligen har också en beredning av S-ketamin godkänts som behandling för denna patientgrupp [7].

2.1 Behandlingsalternativ för svårbehandlad depression

Två ytterligare behandlingsalternativ vid så kallad terapiresistent depression (TRD) är repetitiv transkraniell magnetstimulering (rTMS) och elektrokonvulsiv terapi (ECT). Begreppet terapiresistent depression är omdiskuterat bland annat utifrån ordet resistent och det finns flera olika definitioner [8]. Vi har därför valt att använda beteckningen svårbehandlad depression.

ECT innebär att man inducerar ett kortvarigt krampanfall under narkos. ECT är en väl etablerad behandling vid svår depression. Resultaten av ECT tenderar att vara särskilt goda hos äldre patienter och hos dem med psykotisk subtyp av depression [9]. Övergående minnesstörning är en vanlig biverkan av ECT [10].

Vid rTMS placeras en elektromagnetisk spole på den vakna patientens huvud. Spolen alstrar snabbt växlande magnetpulser som inducerar svaga elektriska fält i den neuronala vävnaden ned till några centimeters djup. Hur långt ner man når beror på hur spolen är konstruerad. De elektriska fälten kan depolarisera grupper av nervceller och ge upphov till aktionspotentialer [11]. rTMS med en spole lindad som en åtta (figur-8-spole) är den variant som använts i många studier och som visats ha en symtomlindrande effekt vid depression [11] [12] [13], men metoden är inte lika effektiv som ECT [14]. Enligt Socialstyrelsens riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom så bör hälso- och sjukvården erbjuda behandling med rTMS till vuxna med medelsvår till svår egentlig depression [6]. Enligt uppgifter till kvalitetsregistret behandlades 363 patienter i Sverige med

rTMS under år 2019, varav de allra flesta behandlades med figur-8-spole eller vinklad 8-spole [15].

Metoden som kallas djup transkraniell magnetstimulering (deep transcranial magnetic stimulation, dTMS) är en nyare variant av rTMS. Vid dTMS används en H-spole (eng. H-coil) vilket innebär en annan lindning av den elektromagnetiska spolen än figur-8-spolen. Den enda variant av H-spole som utvärderats i randomiserade kliniska försök vid depression är H1-spolen. Syftet med H-spolen är att få magnetpulserna att nå ned till, och stimulera, djupare liggande områden i pannloben som tros ha med depressionen att göra. Tekniken som används för att få till en djupare stimulering leder samtidigt till att stimuleringen appliceras mot en större yta av hjärnbarken jämfört med stimulering med figur-8-spolen, varför en stor del av pannloberna stimuleras samtidigt [16]. Även andra spolar har använts för att stimulera djupare ned i hjärnbarken, men de utvärderas inte i denna rapport. Inte bara spolens utseende kan varieras, utan även totala antalet repetitiva pulser som ges vid en behandlingssession och mönstret av pulser kan varieras.

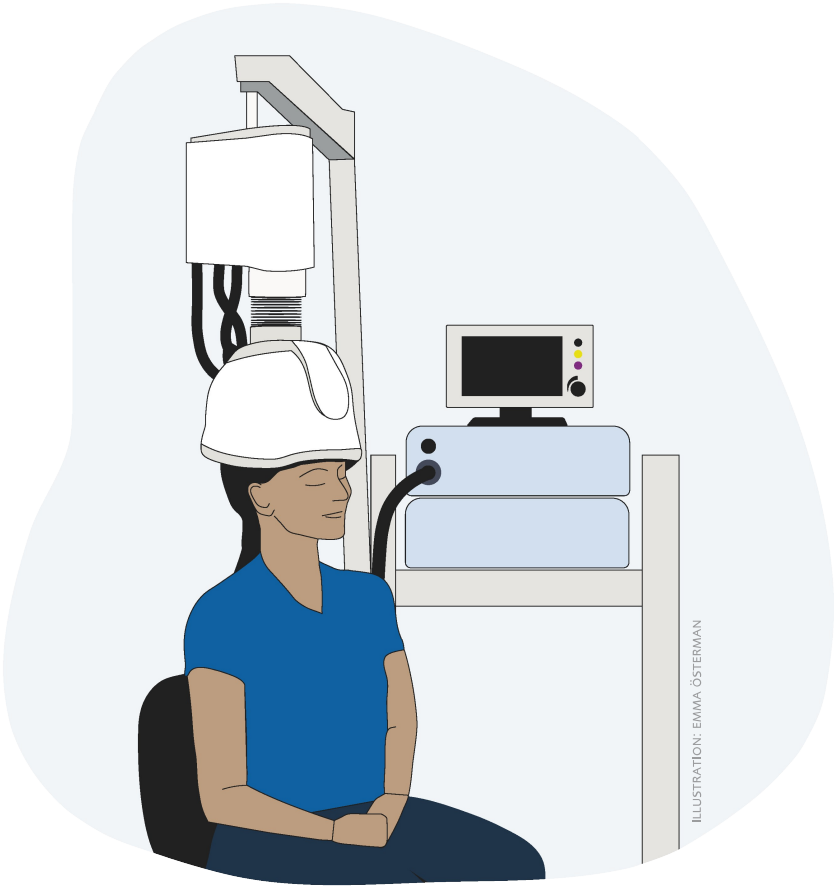
Under år 2019 rapporterades nio patienter in till kvalitetsregistret som hade behandlats med dTMS, samtliga från Universitetssjukhuset i Linköping. Tidigare har man även använt tekniken vid Norra Stockholms psykiatri och Psykiatrin i Sydvästra Stockholm men numera används där konventionell figur-8-spole vid rTMS. Totalt har ett hundratal patienter i Sverige behandlats med dTMS sedan år 2016.

Denna systematiska översikt utvärderar det vetenskapliga underlaget för rTMS med H-spole vid depression, nedan kallad dTMS.

2.1.1 Tillvägagångssätt för behandling med dTMS

Patienten är vaken under behandlingen. Stimuleringen ges via en huv där den elektromagnetiska spolen är placerad, se Figur 2.1. Vid stimuleringen uppstår högljudda knackningar som kan skada hörseln och därför förses patienterna med öronproppar.

Figur 2.1 Behandling med dTMS.



I klinisk verksamhet och vanligen även i studier lokaliseras den del av hjärnbarken som magnetpulserna ska rikta sig mot enligt följande modell. Man försöker med den elektromagnetiska spolen att hitta den punkt i den motoriska hjärnbarken där det går lättast, det vill säga krävs minst stimuleringsintensitet, att aktivera tummens sträckmuskel på motsatta handen. Den intensiteten definieras som 100 procent och kallas för motortröskeln. Den därefter valda behandlingsstyrkan definieras i procent av motortröskeln, till exempel 120 procent. Motortröskeln varierar mellan olika individer vilket betyder att den absoluta behandlingsstyrkan också kommer att variera. Spolen placeras sedan vid behandling 6 cm framför punkten där den motoriska hjärnbarken stimulerades, över den så kallade prefrontala hjärnbarken, och detta utgör behandlingspunkten. En studie utvärderade olika placeringar och behandlingsstyrkor med H-spolen och fann att unilateral stimulering över vänster prefrontalkortex med energi motsvarande 120 procent av motortröskeln var mest effektivt [17].

Vanligen omfattar en behandlingssession med dTMS en serie av två sekunders stimulering med en frekvens av 18–20 Hz följt av 20 sekunders paus och tar totalt 15–20 minuter i anspråk. En behandlingssession motsvarar därmed 40–55 stimuleringar med totalt cirka 1 700 till 2 000 magnetiska pulser. Behandlingen ges fem dagar i veckan under fyra till fem veckor och ibland med utglesning under en tid därefter.

Kontraindikationer för behandlingen är föremål av metall i huvudet eller ögat, inopererad pacemaker eller andra implantat. Bland relativa kontraindikationer återfinns tidigare epilepsi, skalltrauma, svår huvudvärk eller migrän, hörselnedsättning, missbruk, graviditet och systemsjukdomar.

2.2 Bedömning av effekter av behandling

Det finns flera sätt att utvärdera effekter av behandling. I denna rapport används utfallen förändring i symtom mätt med en validerad skattningsskala för depression, andel som uppnår respons (svarar på behandlingen) och andel som uppnår remission (blir symtomfria). Vid depressionsbehandling med läkemedel brukar andel som uppnår respons anges som procent av de behandlade som nått ≥50 procent sänkning av till exempel Hamiltons depressionsskattningsskala (HDRS). Vid behandlingsutvärdering i forskningssammanhang brukar också andelen som uppnår remission anges och definieras som procent av de behandlade som uppnått ett på förhand bestämt poängtal på den depressionsskattningsskala som används. Dessa sätt att utvärdera andelen som uppnår remission och respons används även vid behandling med dTMS. De patienter som uppnår remission ingår oftast i andelen som uppnår respons.

2.3 Kontroll i kliniska studier

I kliniska studier av dTMS har behandlingen nästan uteslutande jämförts med behandling med overksam spole. Tekniken som använts är en hjälm som innehåller både en spole som kan ge aktiv behandling och en overksam spole som kan ge skenbehandling. Den overksamma spolen efterliknar känslan på huvudet och ljudet av den riktiga H-spolen. Det elektriska fält som ”skenspolen” inducerar anses negligerbart och således otillräckligt för att inducera neuronal aktivitet i patientens hjärna. Valet av vilken spole i hjälmen som används styrs med hjälp av ett programmerat kort för att öka möjligheten att behandlingsgrupp blindas för patient och behandlare. dTMS har också jämförts med rTMS med en annan spole och då har man använt olika spolar, vilket inte kunnat döljas på samma sätt som när spolarna sitter i en gemensam huv.

2.4 Kostnader för dTMS-behandling

En behandlingsserie med dTMS omfattar i de flesta av de ingående studierna 20 tillfällen och varje behandling tar cirka 20 minuter [18] [19] [20] [21]. Utrustningen kan tillhandahållas via leasingavtal med obegränsat antal behandlingar under avtalsperioden. Priset ligger på cirka 390 000 kronor[1] för ett ettårsavtal (personlig kommunikation via telefon med Armando Carciente Cohen, Global Sales Director på Brainsway, 24 juni 2020). I den tidigare SBU-rapporten om behandling av depression med dTMS angav företaget att utrustningen kan användas till tio patientbehandlingar per dag [1]. Med ett antagande om att apparaten används under 250 dagar per år (antalet arbetsdagar) finns därmed möjlighet att utföra 125 behandlingsserier per år. Kostnaden för en behandlingsserie skulle i så fall motsvara 3 120 kronor. I Sverige har vi bara kännedom om att man har tillgång till dTMS vid Universitetssjukhuset i Linköping. Där har utrustningen använts för att behandla i snitt 12 patienter per år (personlig kommunikation via e-post med Pia Nordanskog vid Universitetssjukhuset i Linköping, 6 september 2020). Med detta antal behandlingsserier per år blir kostnaden för en behandlingsserie 32 500 kronor.

Det finns även möjlighet att köpa dTMS-apparaten för cirka 1 220 000 kronor[1] plus skatter och tullkostnader (personlig kommunikation via telefon med Armando Carciente Cohen, Global Sales Director på Brainsway, 24 juni 2020). Till detta tillkommer en underhållskostnad på cirka 90 000 kronor[1] per år efter de två första åren. Instrumentet har en beräknad livstid på minst 10 år.

Utöver detta tillkommer kostnader för personalen som utför behandlingen. Vanligtvis utförs dTMS av en sjuksköterska.

[1]. Priset angavs i amerikanska dollar och växelkursen den 24 juni 2020 var 9,36205 kronor per dollar.

3. Metod

Detta avsnitt beskriver frågor, urvalskriterier och metodik för den systematiska översikten. Centralt för en systematisk översikt är att proceduren ska genomföras så att resultatet blir så objektivt som möjligt och att tillvägagångssättet beskrivs på ett transparent sätt. SBU följer de internationella riktlinjerna för att genomföra en systematisk översikt, PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [22]. För mera utförlig information om metodiken hänvisar vi till SBU:s metodbok [23].

3.1 Frågor

1. Har dTMS en effekt på depression mätt direkt efter avslutad behandling och vid uppföljning en tid efter avslutad behandling?
2. Om dTMS har effekt, kan underhållsbehandling vidmakthålla effekten?
3. Vilka risker och biverkningar finns det vid behandling med dTMS och hur vanliga är de?
4. Finns det några etiska aspekter på behandlingen?

Fråga 1 till 3 har undersökts med en systematisk översikt. Fråga 4 har enbart diskuterats i projektgruppen.

3.2 Urvalskriterier

3.2.1 Population

Individer med depression vid unipolär eller bipolär sjukdom enligt DSM-III till DSM-5 eller ICD-10-kriterier.

3.2.2 Intervention

Transkraniell magnetstimulering med H-spole

3.2.3 Kontrollgrupp

Förmodat inaktiv dTMS (behandling med overksam spole) eller annan behandling, så som rTMS med annan spole, ECT eller antidepressiv läkemedelsbehandling. Alternativt annan dos av dTMS.

3.2.4 Utfallsmått

- Andelen som uppnår remission (andelen med depressionspoäng under en fördefinierad gräns på en validerad skattningsskala, alternativt andelen som inte längre uppfyller kriterierna för depression enligt DSM- eller ICD-kriterier)
- Andelen som uppnår respons (andel som minskat depressionspoängen med minst hälften i en validerad depressionsskala)
- Förändring av depressionspoäng
- Biverkningar och komplikationer av behandlingen

3.2.5 Studiedesign

Randomiserade kontrollerade studier

3.2.6 Publikationstyp och publiceringsår

Vi inkluderade originalstudier som publicerats i vetenskapligt granskade tidskrifter (eng. peer-reviewed journals) från år 2014 och framåt. Den studie som ingick i den tidigare SBU-rapporten publicerades år 2015 och inkluderades därmed [1] [19].

3.3 Process för urval av studier

3.3.1 Litteratursökning

Litteratursökningen är en uppdatering av den sökning som genomfördes i den tidigare rapporten från år 2015 med mindre revideringar av sökstrategin [1]. Av denna orsak är sökningen tidsbegränsad till publikationer från januari 2014 och framåt. De slutgiltiga litteratursökningarna genomfördes den 24 februari 2020 i följande internationella databaser:

- Cochrane Library (Wiley)
- EMBASE (Embase.com)
- PsycINFO (EBSCO)
- PubMed (NLM)

Sökningen kompletterades med litteratur som identifierats i referenslistor från publicerade artiklar och via citeringssökning i Scopus (Elsevier) för den enda referens som inkluderades i den tidigare rapporten [19]. En sökning på clinicaltrials.gov för studier av dTMS vid depression gjordes 14 september 2020.

För en mer detaljerad beskrivning av de söktermer och begränsningar som använts är fullständiga sökstrategier för samtliga databaser redovisade i Bilaga 1.

3.3.2 Bedömning av relevans

Två projektledare vid SBU gallrade bort irrelevanta artikelsammanfattningar (abstrakt) med stöd av programmet Rayyan [24], först oberoende av varandra och därefter gemensamt i de fall de var oense (konsensus). Inkluderade referenser beställdes i fulltext.

Studierna i fulltext bedömdes av de sakkunniga, först oberoende av varandra, och därefter gemensamt (konsensus). De studier som uppfyllde urvalskriterierna bedömdes vara relevanta.

3.3.3 Bedömning av risk för bias

Risken för att resultaten i studierna blivit snedvridna, det vill säga risken för bias, bedömdes först av de sakkunniga oberoende av varandra varefter de kom fram till en gemensam bedömning. SBU:s granskningsmallar användes som stöd för bedömningarna (Bilaga 2). Vi klassificerade risken för bias som låg, måttlig eller hög. Studier med hög risk för bias användes inte i analyserna av effekter. Karakteristika för studier med låg eller måttlig risk för bias sammanställdes i en tabell (Bilaga 3).

3.4 Sammanvägning av resultat

Om möjligt sammanvägdes resultat från enskilda studier statistiskt i en metaanalys. Vi använde programvaran Review manager, version 5.3 för att ta fram metaanalyserna. Vi har genomgående använt den så kallade slumpeffektmodellen (eng. random effects model). Anledningen är att deltagarna i de inkluderade studierna inte kan antas komma från en gemensam population eftersom typ av depression, svårighetsgrad, tidigare läkemedelsanvändning och ålder på deltagarna varierar mellan studierna. Studierna har också genomförts i olika länder.

För utfallsmåtten andel som uppnått remission eller respons beräknades det sammanvägda resultatet som en riskskillnad (RD) och riskkvot (RR) med 95 % konfidensintervall (KI). För utfallsmåttet förändring av depressionspoäng på någon av varianterna av Hamiltons depressionsskala (HDRS) uttryckt i en kontinuerlig intervallskala, presenteras resultatet som en skillnad i medelvärde mellan grupperna (MD) med 95 % KI.

Resultat från olika studier som redovisades som antingen medelvärdet för förändring av depressionspoäng från behandlingsstart eller medelvärdet efter avslutad behandling har lagts in i samma metaanalys. Detta eftersom data som behövs för analys av förändring från behandlingsstart inte har rapporterats i alla studier.

Resultatet från de olika varianterna av Hamiltons depressionsskala har slagits ihop eftersom vi bedömde att skillnaderna mellan skalorna är små. För utfallsmåttet andel som uppnår remission är dessutom poänggränsen relaterad till varianten av skala.

Följande subgruppsanalyser har gjorts:

- För patienter med unipolär respektive bipolär sjukdom
- För patienter som behandlats med olika många pulser per behandlingssession

I de fall där det inte var möjligt att göra en metaanalys gjordes en narrativ sammanställning

3.5 Bedömning av de sammanvägda resultatens tillförlitlighet

SBU använder det internationellt utarbetade GRADE-systemet [25] för att bedöma tillförlitligheten hos varje sammanvägt delresultat (utfall). Bedömningen är strukturerad och tar hänsyn till fem faktorer som kan påverka tillförlitligheten:

- övergripande risk för snedvridning (bias)
- i vilken grad studiernas resultat inte överensstämmer med varandra (”inconsistency”)
- hur stor den statistiska osäkerheten i det sammanvägda resultatet är (konfidensintervallets bredd, ”imprecision”)
- risk för problem med tillämplighet (överförbarhet, ”indirectness”), det vill säga att förhållandena i studierna inte överensstämmer med forskningsfrågan
- risk för snedvridning av resultatet på grund av att studier med negativa resultat inte publicerats (”publikationsbias”).

Tillförlitligheten i resultaten klassificeras som hög, måttlig, låg eller mycket låg, se Faktaruta 3.1.

Faktaruta 3.1 Bedömning av tillförlitlighet enligt GRADE.

Tillförlitligheten graderas i fyra nivåer:

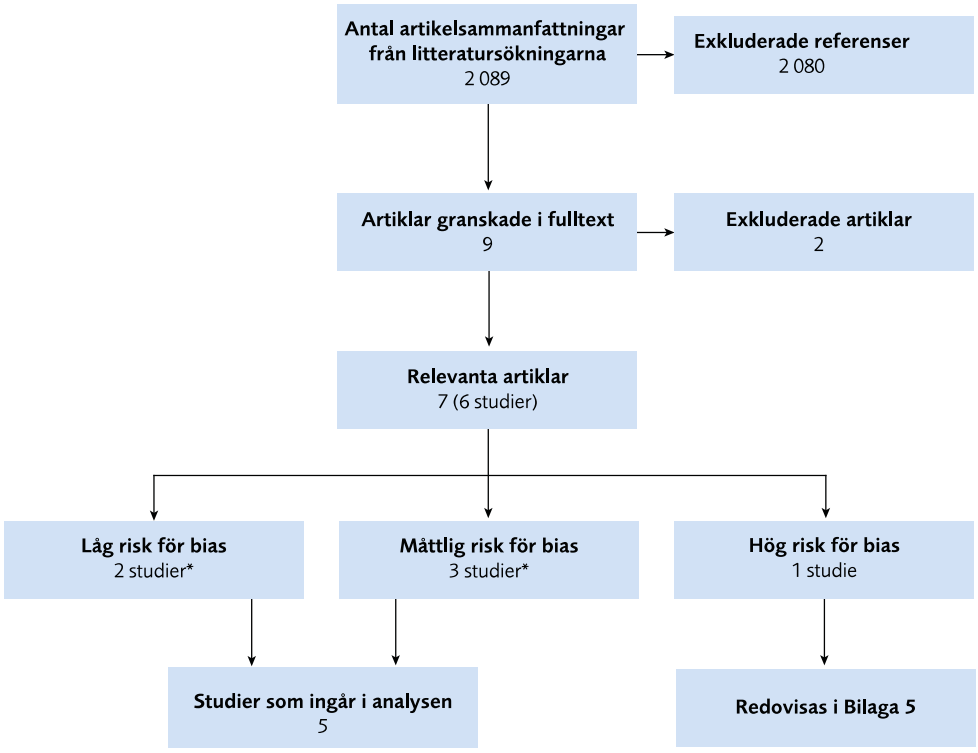
- Det sammanvägda resultatet har en **hög tillförlitlighet** (⨁⨁⨁⨁)
  (Bedömningen är att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har en **måttlig tillförlitlighet** (⨁⨁⨁◯)
  (Bedömningen är att det är **troligt** att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har en **låg tillförlitlighet** (⨁⨁◯◯)
  (Bedömningen är att det är **möjligt** att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har en **mycket låg tillförlitlighet** (⨁◯◯◯)
  (Det går inte att bedöma om resultatet stämmer)

När det helt saknas studier som uppfyller inklusionskriterierna anges "studier saknas", utan gradering av tillförlitligheten.

4. Urval av studier

Sökningen i databaser som genomfördes i februari 2020 resulterade i 2 087 referenser. För frågan om effekter av dTMS lästes sju artiklar i fulltext (Figur 4.1). Sökningar på clinicaltrials.gov i juni och september 2020 resulterade i ytterligare två artiklar som lästes i fulltext. Av de totalt nio artiklarna bedömdes sex studier publicerade i sju artiklar vara relevanta. Risken för bias bedömdes vara hög för en av de sex studierna och denna ingick inte i analysen [26]. Av de övriga fem studierna bedömdes två ha låg risk för bias [18] [21] och tre ha måttlig risk för bias [19] [20] [27]. Studierna med låg eller måttlig risk för bias finns sammanfattade i en tabell i Bilaga 3. Bedömningarna av risken för bias finns sammanställd i Bilaga 4.

Figur 4.1 Flödesschema för effekt och biverkningar av dTMS behandling.



* Det totala antalet studier kan skilja mellan de olika frågeställningarna och jämförelserna.

5. Resultat

5.1 Sammanfattning av resultaten

- Efter fyra veckors behandling leder dTMS vid svårbehandlad depression till en ökad andel individer som uppnår remission RD 0,11 (95 % KI, 0,01 till 0,22) och som uppnår respons RD 0,13 (95 % KI, 0,01 till 0,25) samt en minskning av poäng på Hamiltons depressionsskala MD –2,85 (95 % KI, –4,18 till –1,51) jämfört med behandling med overksam spole (⨁⨁◯◯).
- Det går inte att bedöma vilken effekt dTMS med H1-spole har jämfört med annan aktiv behandling, så som till exempel rTMS med figur-8-spole, eftersom det utvärderats i endast en studie (⨁◯◯◯).
- Det går inte att bedöma vilken effekt dTMS har en tid efter avslutad behandling eftersom det utvärderats i endast en studie (⨁◯◯◯).
- Behandling med dTMS orsakar lokal smärta oftare än behandling med overksam spole RD 0,22 (95 % KI, 0,15 till 0,28) (⨁⨁⨁◯).

5.2 Effekter av dTMS

5.2.1 Beskrivning av ingående studier

Totalt fem randomiserade kontrollerade studier som beskrevs i sex artiklar utvärderade effekt av dTMS [18] [19] [20] [21] [27] [28]. Fyra redovisade effekten av fyra veckors behandling med dTMS i jämförelse med behandling med overksam spole (Bilaga 3) [19] [20] [21] [27]. I den femte studien jämfördes effekt av fyra veckors dTMS med två olika behandlingar, behandling med rTMS med figur-8-spole och behandling med enbart läkemedel i oförändrad dos sedan innan studien (Bilaga 3) [18]. Jämförelsen med enbart läkemedel bedömdes ha en hög risk för bias, eftersom det var stor skillnad i antal sjukvårdsbesök mellan grupperna under studiens gång. Jämförelsen uteslöts därför från analysen (Bilaga 4) [18].

En studie undersökte effekten av dTMS fyra veckor efter avslutad behandling [21]. Effekten av underhållsbehandling med dTMS i tre månader efter den inledande behandlingen undersöktes i en studie [19], men den bedömdes ha en hög risk för bias för frågeställningen om effekt av underhållsbehandling (Bilaga 4). I ytterligare en studie ingick underhållsbehandling i två veckor, men enbart till de patienter som uppnått remission efter fyra veckors behandling [27]. I den studien saknas relevant kontrollgrupp för frågan om effekt av underhållsbehandling.

I de fem studier som bedömdes ha en låg eller måttlig risk för bias ingick totalt 582 studiedeltagare [18] [19] [20] [21] [27]. Samtliga deltagare var vuxna, och en av studierna rekryterade enbart personer i åldrarna 60 till 85 år [27].

Studiedeltagarna rekryterades genom remiss från läkare [18] [19] [21], eller genom annons [19] [21]. En av studierna beskrev inte hur rekryteringen gått till [20] och en annan angav enbart att deltagarna var från öppenvården ("outpatients") [27]. En multicenterstudie var genomförd i USA, Kanada, Tyskland och Israel [19]. Övriga studier genomfördes i Brasilien [21], Kanada [27], Kroatien [18] och Japan [20]. Företaget som utvecklat H1-spolen hade sponsrat tre av studierna [19] [21] [27].

Tre studier inkluderade patienter med unipolär depression [18] [19] [27], en studie patienter med bipolär depression [21] och en studie inkluderade kontorsarbetare med unipolär eller bipolär depression [20]. I samtliga studier hade deltagarna otillräcklig effekt av minst ett antidepressivt läkemedel. Före studiestart krävdes en period utan behandling med antidepressiva läkemedel i två av studierna [19] [21]. Dock hade man i en av de två studierna patienterna kvar på en stabil dosering av stämningsstabiliserande behandling [21]. I de övriga tre studierna skulle den antidepressiva medicineringen vara stabil i minst fyra veckor före studiestart [18] [20] [27].

dTMS-behandlingen gavs i samtliga studier fem dagar i veckan under fyra veckor. I fyra av de fem studierna fick deltagarna 1 980 pulser per behandlingstillfälle [18] [19] [20] [21] medan deltagarna i den femte studien som enbart inkluderade äldre patienter fick fler än tre gånger så många pulser (6 012 pulser per behandlingstillfälle) [27]. I en studie fick de deltagare som efter fyra veckors behandling, med fem behandlingstillfällen i veckan, inte uppnått remission behandling i ytterligare 2 veckor [20].

Samtliga studier mätte behandlingseffekten med Hamiltons depressionsskala, HDRS. Studierna använde dock olika versioner av HDRS med 17, 21 eller 24 frågor (Bilaga 3).

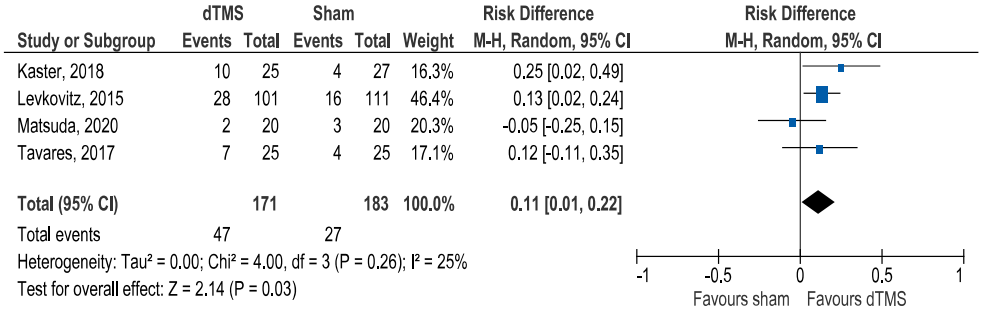
5.2.2 Effekter direkt efter avslutad behandling - sammanvägda resultat och tillförlitlighet

5.2.2.1 dTMS jämfört med behandling med overksam spole

5.2.2.1.1 Andelen som uppnår remission (symtomfria)

Fyra studier med totalt 354 studiedeltagare undersökte andelen som uppnådde remission efter fyra veckors behandling med dTMS jämfört med overksam spole [19] [20] [21] [27]. Studierna använde någon version av HDRS. Resultaten från de fyra studierna kunde sammanvägas i en metaanalys som visade att 11 procentenheter (95 % KI, 0,01 till 0,22) fler uppnådde remission av de som behandlats med dTMS (Figur 5.1). Den sammanvägda RR var 1,88 (95 % KI, 1,22 till 2,88). Storleken på effekten har låg tillförlitlighet (⨁⨁◯◯), vilket innebär att det finns en osäkerhet kring resultatet och att nya studier kan visa andra resultat, se Tabell 5.1 för avdrag.

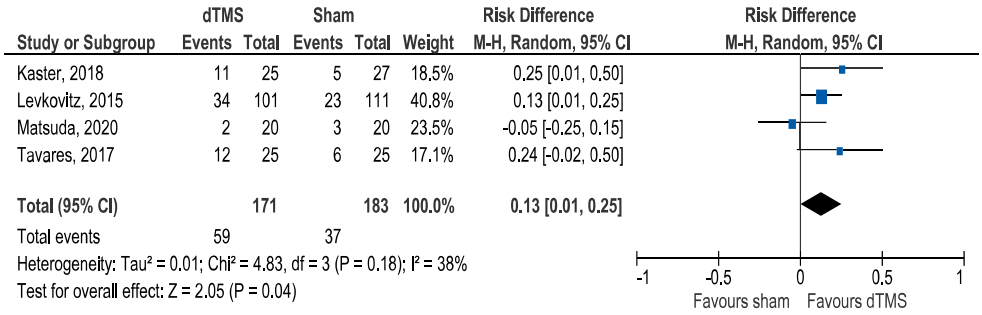
Figur 5.1 Andel som uppnår remission av fyra veckors behandling med dTMS jämfört med overksam spole vid depression.



5.2.2.1.2 Andelen som uppnår respons (svar på behandling)

Fyra studier med totalt 354 studiedeltagare undersökte med någon version av HDRS-skalan hur stor andel som uppnår respons med dTMS jämfört med overksam spole [19] [20] [21] [27]. Sammanvägningen visar att det var 13 procentenheter (95 % KI, 0,01 till 0,25) fler som uppnådde respons av de som behandlats med dTMS (Figur 5.2). RR i metaanalysen var 1,72 (95 % KI, 1,21 till 2,46). Vi bedömde att resultatet hade låg tillförlitlighet (⨁⨁◯◯) vilket innebär att det finns en osäkerhet kring resultatet och att nya studier kan visa andra resultat, se Tabell 5.1 för avdrag.

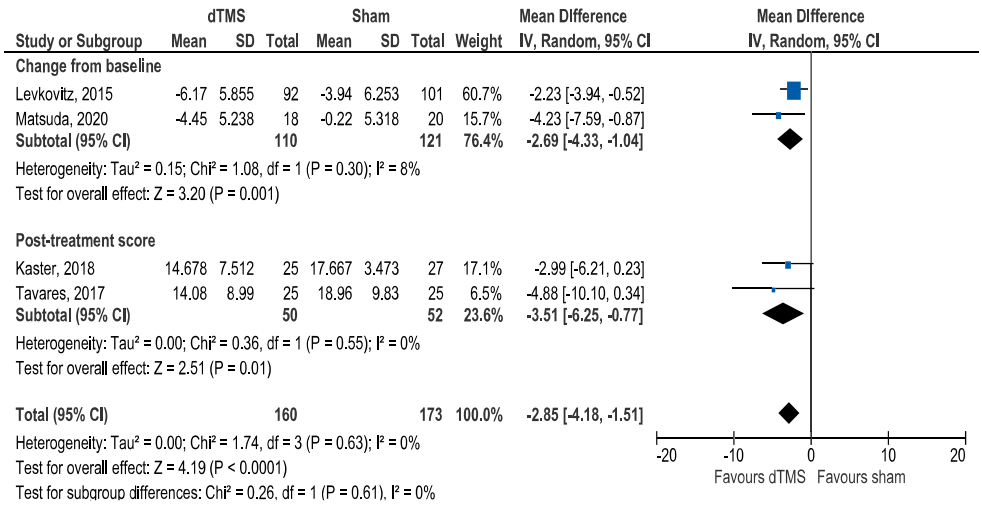
Figur 5.2 Andel som uppnår respons efter fyra veckors behandling med dTMS jämfört med overksam spole vid depression.



5.2.2.1.3 Förändring av depressionspoäng

Fyra studier med totalt 354 studiedeltagare undersökte förändring i depressionspoäng från behandlingsstart med olika varianter av HDRS [19] [20] [21] [27]. I studierna har förändring av depressionspoäng redovisats på olika sätt men vi bedömde ändå att dessa kunde sammanvägas. Därför redovisas antingen medelvärde för förändring av depressionspoäng från behandlingsstart eller medelvärdet efter avslutad behandling för de olika studierna i metaanalysen (Figur 5.3). Metaanalysen gav en medelvärdesskillnad på –2,85 (95 % KI, –4,18 till –1,51) på HDRS-skalan. Resultatet bedömdes ha en låg tillförlitlighet (⨁⨁◯◯), vilket innebär att det finns en osäkerhet kring resultatet och att nya studier kan visa andra resultat, se Tabell 5.1 för avdrag.

Figur 5.3 Förändring av depressionspoäng efter fyra veckors behandling med dTMS jämfört med overksam spole vid depression.



5.2.2.2 dTMS jämfört med rTMS med figur-8-spole

En studie jämförde effekten av behandling med dTMS (n=72) och behandling med rTMS med figur-8-spole, nedan kallad rTMS (n=75) [18]. I studien redovisas enbart resultatet från statistiska analyser som kontrollerat för störfaktorer (confounders). I Tabell 5.1 redovisas enbart statistiska analyser på rådata från studien. Vid behandling med dTMS uppnådde 43 av 72 (59,7 %) individer remission och vid behandling med rTMS var motsvarande siffror 32 av 75 (42,7 %). Andelen som uppnådde respons var 48 av 72 (66,7 %) och 33 av 75 (44,0 %) för individer behandlade med dTMS respektive rTMS. Vid behandlingsstart var medelvärdet i depressionspoäng 17 på HDRS-17 skalan i båda behandlingsgrupperna. Efter behandling sågs en minskning från behandlingsstart med 10 poäng vid dTMS och en minskning med 7 poäng vid rTMS. Vi bedömde att resultaten för andel som uppnår remission, andel som uppnår respons och förändring av depressionspoäng har mycket låg tillförlitlighet (⨁◯◯◯), vilket innebär att det inte går att bedöma om resultatet stämmer, se Tabell 5.1 för avdrag.

Tabell 5.1 Sammanfattning av resultaten för behandling med dTMS direkt efter fyra veckors behandling.

Utfallsmått	Antal deltagare (Antal studier) Referens Studiedesign	Resultat MD (SD)	Effekt RR/RD eller MD (95 % KI)	Resultatets tillförlitlighet	Avdrag
dTMS jämfört med overksam spole					
Ökad andel som uppnår remission (symtomfria)	354 (4) [19] [20] [21] [27] RCT	dTMS: 0,26 (0,12) Overksam spole: 0,15 (0,01)	RD 0,11 (0,01 till 0,22) RR 1,88 (1,22 till 2,88)	Låg ⨁⨁◯◯	–1 risk för bias[a] –1 precision[b]
Ökad andel som uppnår respons (svar på behandling)	354 (4) [19] [20] [21] [27] RCT	dTMS: 0,34 (0,17) Overksam spole: 0,20 (0,03)	RD 0,13 (0,01 till 0,25) RR 1,72 (1,2 till 2,46)	Låg ⨁⨁◯◯	–1 risk för bias[a] –1 precision[b]
Minskning av depressionspoäng	354 (4) [19] [20] [21] [27] RCT	NA*	MD –2,85 (–4,18 till –1,51)	Låg ⨁⨁◯◯	–1 risk för bias[a] –1 precision[c]
dTMS jämfört med rTMS med figur-8-spole behandling					
Ökad andel som uppnår remission (symtomfria)	147 (1) [18] RCT	dTMS: 0,60 rTMS: 0,43	RD 0,17 (0,01 till 0,33) RR 1,40 (1,01 till 1,93)	Mycket låg ⨁◯◯◯	–3 precision[d]
Ökad andel som uppnår respons (svar på behandling)	147 (1) [18] RCT	dTMS: 0,67 rTMS: 0,44	RD 0,23 (0,07 till 0,38) RR 1,52 (1,12 till 2,05)	Mycket låg ⨁◯◯◯	–3 precision[d]
Minskning av depressionspoäng	147 (1) [18] RCT	NA*	MD –3,00 (–5,03 till –0,97)	Mycket låg ⨁◯◯◯	–3 precision[d]

KI = Konfidensintervall; **MD** = Mean difference/medelvärdesskillnad; **NA** = Not applicable/inte lämpligt; **RCT** = randomiserad kontrollerad studie; **RD** = Risk difference/riskskillnad; **RR** = Risk ratio/Riskkvot; **SD** = Standardavvikelse

[a] Avdrag med ett poäng för risk för bias på grund av osäkerheter med rapporteringen, särskilt i den största studien, och på grund av att tre av fyra studier var sponsrade av företaget som utvecklat produkten och där fanns det oklarheter i hur stor utsträckning företaget medverkat [19] [21] [27].

[b] Avdrag på grund av att det var få deltagare och få händelser i studierna.

[c] Avdrag på grund av att analysen omfattade få deltagare och studier.

[d] Avdrag på grund av att underlaget enbart baseras på en enda studie med få deltagare.

* Medelvärde och standardavvikelse kan inte redovisas eftersom förändringen av depressionspoäng i studierna har redovisats på olika sätt.

5.2.3 Effekter en tid efter avslutad behandling – sammanvägda resultat och tillförlitlighet

Endast en studie med 50 studiedeltagare utvärderade effekten av dTMS-behandling jämfört med behandling med overksam spole fyra veckor efter avslutad behandling [21]. Både vid dTMS och overksam spole uppnådde 6 av 25 (24 %) individer remission fyra veckor efter avslutad behandling. Det var 8 av 25 (32 %) behandlade med dTMS och 6 av 25 (24 %) av de som fått behandling med overksam spole som uppnådde respons vid samma tidpunkt. I studien var medelvärdet i depressionspoäng vid behandlingsstart 25,80 på HDRS-17 skalan i dTMS gruppen och 25,32 i gruppen som behandlats med overksam spole. Depressionspoängen hade fyra veckor efter avslutad behandling minskat från behandlingsstart med 9,32 i dTMS gruppen och 6,08 i gruppen som behandlats med overksam spole. Resultaten för andel som uppnår remission, andel som uppnår respons och förändring av depressionspoäng bedömdes ha en mycket låg tillförlitlighet (⨁◯◯◯), vilket innebär att det inte går att bedöma om resultatet stämmer, se Tabell 5.2 för avdrag.

Tabell 5.2 Sammanfattning av resultaten för behandling med dTMS jämfört med overksam spole vid uppföljning efter avslutad behandling.

Utfallsmått	Antal deltagare (Antal studier) Referens Studiedesign	Effekt RR/RD eller MD (95 % KI)	Resultatets tillförlitlighet	Avdrag
Andel som uppnår remission (symtomfria)	50 (1) [21] RCT	RD 0,00 (–0,24 till 0,24) RR 1,00 (0,37 till 2,68)	Mycket låg ⨁◯◯◯	–3 precision[a]
Ökad andel som uppnår respons (svar på behandling)	50 (1) [21] RCT	RD 0,08 (–0,17 till 0,33) RR 1,33 (0,54 till 3,29)	Mycket låg ⨁◯◯◯	–3 precision[a]
Minskning av depressionspoäng	50 (1) [21] RCT	MD –2,76 (–8,24 till 2,72)	Mycket låg ⨁◯◯◯	–3 precision[a]

KI = Konfidensintervall; **MD** = Mean difference/medelvärdesskillnad; **RCT** = randomiserad kontrollerad studie; **RD** = Risk difference/riskskillnad; **RR** = Risk ratio/riskkvot
[a] Avdrag på grund av att underlaget enbart baseras på en enda studie med få deltagare.

5.2.4 Underhållsbehandling – sammanvägda resultat och tillförlitlighet

De studier som utvärderade effekten av underhållsbehandling bedömdes för denna frågeställning ha en hög risk för bias (Bilaga 4) [19] [26] eller inte uppfylla kravet på en relevant kontrollgrupp [27]. Det saknas därför studier som kan användas för att uppskatta effekten av underhållsbehandling.

5.3 Biverkningar av dTMS

5.3.1 Beskrivning av ingående studier

De fem studier som beskrevs i sex artiklar som ingick i analysen av effekt (se avsnitt 5.2.1) utvärderade även risken för biverkningar [18] [19] [20] [21] [27] [28]. Vi har även inkluderat en rapport från U.S. Food and Drug Administration (FDA) som ligger till grund för godkännandet av H1-spolen [29] eftersom den innehåller en mer utförlig beskrivning av de biverkningar som sågs i studien av Levkovitz och medarbetare [19].

5.3.2 Biverkningar – sammanfattning av resultat

Andelen deltagare som avbröt behandling i studierna var 6–20 procent vid behandling med dTMS, 0–31 procent vid behandling med overksam spole och 3 procent vid behandling med rTMS med figur-8-spole [18] [19] [20] [21] [27]. Andelen studieavbrott till följd av biverkningar finns rapporterade i de fyra studier som jämförde dTMS med overksam spole och i dessa avbröt 1–10 procent av studiedeltagarna som behandlats med dTMS och 0–3 procent av de som fått behandling med overksam spole av denna orsak [19] [20] [21] [27]. I studien av Levkovitz och medarbetare redovisas detta enbart för per protokoll (PP) populationen och inte för intention-to-treat (ITT) populationen, så den verkliga andelen som avbröt på grund av biverkningar i den studien kan ha varit högre [19]. Orsak till studieavbrott beskrevs inte i studien som jämförde behandling med dTMS och rTMS [18].

Totalt 240 deltagare behandlades med dTMS i de inkluderade kontrollerade studierna [18] [19] [20] [21] [27] och en av dessa deltagare drabbades av ett epileptiskt anfall i samband med dTMS-behandlingen [19]. Inga epileptiska anfall rapporterades för de som fick behandling med overksam spole eller rTMS-behandling.

I samtliga fyra studier som jämfört dTMS-behandling med behandling med overksam spole har effekt på vissa kognitiva parametrar undersökts under behandlingstiden [19] [20] [21] [27]. I studien av Levkovitz och medarbetare rapporteras inte resultatet för undersökningen, men resultaten nämns i FDA-rapporten som ligger till grund för godkännandet av H1-spolen [29]. Ingen av studierna rapporterade någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller kognitiva parametrar vid någon tidpunkt under behandlingen.

Mindre allvarliga men vanliga biverkningar har rapporterats i fyra studier [18] [19] [21] [27]. Resultat vad gäller biverkningar för studien av Levkovitz och medarbetare har tagits från FDA-rapporten där flera typer av biverkningar och även en högre frekvens av biverkningar rapporteras [29]. Lokal smärta på stimuleringsstället eller skalpsmärta drabbade 7–24 procent av deltagarna behandlade med dTMS och 0–0,8 procent av de som behandlades med overksam spole [18] [21] [27] [29]. Det var en statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna i tre av studierna [21] [27] [29]. Andra biverkningar som i flera studier förekom oftare hos deltagarna behandlade med dTMS jämfört med overksam spole var, obehag på stimuleringsstället eller en brännande känsla (4–

19 % jämfört med 4–8 %) [18] [21] [29], huvudvärk (29–56 % jämfört med 36–40 %) [18] [21] [27] [29], muskelryckningar (6–12 % jämfört med 2 %) [18] [29] och käksmärta (10–12 % jämfört med 1 %) [18] [29]. Samtliga rapporterade biverkningar finns beskrivna i Bilaga 6.

5.3.3 Biverkningar – sammanvägda resultat och tillförlitlighet

Behandling med dTMS kan orsaka lokal smärta på stimuleringsstället i högre frekvens än behandling med overksam spole. Tillförlitligheten till resultatet bedömdes vara måttlig (⨁⨁⨁◯) (Tabell 5.3).

Tabell 5.3 Sammanfattning av resultaten för biverkningar vid behandling med dTMS eller overksam spole.

Utfallsmått	Antal deltagare (Antal studier) Referens Studiedesign	Resultat MD (SD)	Effekt RR/RD eller MD (95 % KI)	Resultatets tillförlitlighet	Avdrag
Ökad andel som upplever lokal smärta på stimuleringsstället	335 (3) [21] [27] [29] RCT	dTMS: 0,20 (0,04) Overksam spole: 0,00 (0,00)	RD 0,22 (0,15 till 0,28) RR 17,70 (4,30 till 72,81)	Måttlig ⨁⨁⨁◯	–1 precision[a]

KI = Konfidensintervall; **MD** = Mean difference/medelvärdesskillnad; **NA** = Not applicable/inte lämpligt; **RCT** = randomiserad kontrollerad studie; **RD** = Risk difference/riskskillnad; **RR** = Risk ratio/Riskkvot; **SD** = Standardavvikelse
[a] Avdrag på grund av att analysen omfattade få deltagare och studier.

6. Etiska aspekter

Det finns ett klart behov av ytterligare behandlingsalternativ för personer med depression som inte förbättrats tillräckligt med hjälp av psykologisk behandling eller konventionell läkemedelsbehandling. Trots att det har genomförts flera studier på dTMS sedan föregående SBU-rapport så har nästan samtliga använt overksam spole som kontrollbehandling. Därför vet vi fortfarande inte hur stor effekten är jämfört med andra behandlingar. En enda, mindre studie har jämfört dTMS med rTMS med figur-8-spole och det går därför inte att uttala sig om eventuella skillnader i effekt mellan dessa behandlingsmetoder. Det är därför osäkert om dTMS förbättrar patienternas hälsa i någon högre utsträckning än andra tillgängliga metoder.

Vi kan därmed endast uttala oss om effekten jämfört med overksam spole och det resultatet har låg tillförlitlighet. Det är ett etiskt dilemma om man bör erbjuda en behandling, som inte är tillräckligt utvärderad. Det kan finnas enskilda patienter som förbättras även om man ännu inte på gruppnivå kunnat påvisa att dTMS har större effekt än andra alternativ. Metodens potentiella nytta ska också ställas i relation till risken för biverkningar. Metoden förefaller ha få biverkningar förutom lokal smärta. Epileptiska anfall kan förekomma men är ovanliga. Det behövs dock ett större underlag innan man kan utesluta mindre vanliga allvarliga biverkningar. Samtidigt är kostnaden för att införa metoden viktig att beakta, särskilt för mindre verksamheter.

I de fall man väljer att behandla patienter med en metod som har osäker effekt är dialogen mellan patient och läkare än viktigare för att försäkra sig om att patienten får tillräcklig information för att kunna vara delaktig i beslutet om att genomgå eller avstå från behandlingen. Det är också viktigt att vården noggrant följer patienten under och efter genomgången behandling.

Införande av nya behandlingar kommer alltid att konkurrera om resurser med etablerade behandlingsformer. Att prioritera dTMS framför annan bevisat verksam behandling kan därför leda till att patienterna inte får bästa möjliga behandling. Ett sätt att hantera denna osäkerhet kan vara att tills vidare begränsa användningen till enheter som bedriver kliniska studier eller tillse att resultaten läggs in i ett kvalitetsregister. Om dTMS i framtida studier skulle visa sig ha en säkerställt god effekt mot depression så skulle behandlingen kunna bli ett värdefullt tillskott, särskilt för den patientgrupp som har prövat andra behandlingar tidigare utan att ha fått tillräcklig effekt. Det är därför angeläget att ytterligare erfarenheter byggs upp.

7. Diskussion

7.1 Resultatdiskussion

Den systematiska översikten visar att dTMS efter fyra veckors behandling av svårbehandlad depression leder till att fler uppnår remission och respons jämfört med behandling med overksam spole, men tillförlitligheten till resultatet bedöms vara låg.

dTMS är utvecklat för att ge en större effekt än rTMS med figur-8 spole och i den enda direkt jämförande studien som vi har identifierat hade dTMS en större effekt än rTMS med figur-8-spole [18]. En systematisk översikt av Gellersen och medarbetare från år 2019 [30] kom också fram till att stimulering med H1-spole hade en bättre effekt på depression jämfört med figur-8-spole. Analysen byggde dock på indirekta jämförelser. Dessutom inkluderade författarna även studier som saknade kontrollgrupp. Det kan inte uteslutas att Gellersen och medarbetares resultat är en överskattning. En annan systematisk översikt, av Hung och medarbetare [31] fann nämligen att dTMS har bättre effekt i okontrollerade pre-postmätningar än i kontrollerade studier. Fördelen för dTMS jämfört med overksam spole i vår översikt var i samma storleksordning som fördelen för rTMS med figur 8-spole jämfört med overksam spole i en översikt av Berlim och medarbetare [13]. Det går därmed inte med nuvarande underlag att avgöra om rTMS med figur-8-spole eller dTMS är mest effektivt.

Symtomlindringen med dTMS förefaller vara i samma storleksordning som intranasal ketaminbehandling [32], men direkta jämförelser saknas. Det går därför inte heller att värdera vilken av behandlingarna dTMS eller ketamin som är mest effektiv. Det är en brist att det saknas direkta jämförelser med ECT, eftersom det är den behandling för svår depression som anses mest effektiv [33] [34].

En möjlig risk i vårt underlag är att effekten i den kliniska verkligheten underskattas i och med att dTMS jämförs med behandling med overksam spole. I klinisk praktik drar patienter nytta av både den specifika behandling man satt in och ospecifika faktorer som förväntningar inför behandlingen, att man aktiveras i samband med behandlingen, kontakten med behandlaren, behandlingsmiljön etcetera. I studien av Filipcic och medarbetare såg man stora skillnader i antidepressiv effekt mellan tillägg av rTMS eller dTMS till läkemedelsbehandling jämfört med enbart fortsatt läkemedelsbehandling [18]. Skillnaden var större än de skillnader man sett i de studier där behandling med overksam spole jämförts med aktiv behandling med dTMS [19] [20] [21] [27] respektive rTMS [13]. Filipcic och medarbetare kommenterar detta själva med att deras ingångspoäng på HDRS var jämförelsevis lägre, vilket kan leda till att fler patienter uppnår remission. Men det är också möjligt att de ospecifika effekterna för de patienter som fick rTMS eller dTMS förklarar en del av skillnaden i jämförelsen med den kontrollgrupp som bara fortsatte med sin

antidepressiva behandling utan lika intensivt omhändertagande.

En annan problematisk aspekt i vårt underlag är oklarheter i de inkluderade studierna. I den största studien har man gjort avsteg från den egna beskrivningen av ITT-populationen vid analys av data, trots att detta inte framgår i artikeln (Bilaga 3) [19]. Denna oklarhet liksom redovisningen av effekten efter fem veckor istället för planerade fyra, bidrar till att öka osäkerheten om behandlingens effekt.

Det har inte framkommit några allvarliga risker med behandling med dTMS. Smärta under behandlingen är vanligt men upphör efter att stimuleringen avbryts. Epileptiska anfall kan förekomma men är ovanliga. De uppstår alltid i samband med stimuleringen med patienten i en stabilt sittande position och då är risken för att skadas begränsad. En studie som sammanställde publicerade fallrapporter och inrapporterade fall till tillverkaren fann att mindre än 1 av 1 000 som behandlats med dTMS drabbats av ett epileptiskt anfall [35]. Det finns en risk att det är en underskattning då det är möjligt att inte alla fall rapporteras. Vi känner till cirka 100 patienter som har behandlats med dTMS i Sverige och av dessa har två drabbats av epileptiska anfall (personlig kommunikation via e-post den 6 och 8 september 2020 med Pia Nordanskog i Linköping och Carl Johan Ekman i Stockholm). Man kan troligen minska risken för epileptiska anfall genom att inte behandla riskpatienter. Man kan också kontrollera om de patienter som får behandling eventuellt utsätter sig för risker som kan bidra till att epileptiska anfall utlöses.

Vid ECT är det vanligt med övergående kognitiva biverkningar och minnesstörningar. Sannolikt är det därför som studierna på dTMS undersökt effekter på kognitiv förmåga men med ett begränsat antal mått och bristfällig redovisning. Det finns dock inte några rapporter som talar för att dTMS skulle orsaka kognitiva biverkningar.

7.2 Metoddiskussion

Resultatet i vår översikt kan ha påverkats av de metodval som gjorts i översikten samt de metodval som gjorts i de inkluderade studierna. Vi valde i vår analys att lägga ihop deltagare med depression vid unipolär och bipolär sjukdom. Det grundades på att vi utgick från diagnosen egentlig depression där symtomkriterierna är desamma vid båda tillstånden och att man vid behandling med dTMS kan förvänta sig effekt på depressionen oavsett om sjukdomen är unipolär eller bipolär. En svaghet med detta val kan vara att resultatet blir under- eller överskattat beroende på population.

Ett annat beslut var att slå samman resultat från studier som mätt skillnaden i poäng från behandlingsstart till efter behandling med studier som bara jämfört skillnader i poäng mellan grupperna efter behandlingen. Det är ett rimligt förfarande om man kan anta att det inte finns några betydelsefulla skillnader vid behandlingsstart, vilket brukar vara fallet i stora randomiserade prövningar [36]. I en av studierna var dock medelskillnaden vid behandlingsstart cirka 2 poäng

[27], vilket inte är obetydligt (Bilaga 3). Detta påverkade dock inte rapportens slutsatser.

Ett tredje beslut var att slå ihop resultat oavsett vilken version av HDRS-skalan som använts i studierna eftersom vi bedömde att skillnaderna mellan versionerna var små. Det finns oklarheter i rapporteringen då HDRS-skalan används. I sin ursprungliga form från år 1960 innehöll skalan 21 frågor, men vanligen brukar endast 17 av dem användas, eftersom de ansetts vara mer relevanta. Det är inte alltid helt klart om man räknar poängen utifrån 21 eller 17 frågor när man i artikeltexten hänvisar till HDRS-21. Totalpoängen för respektive HDRS-skala kan också variera beroende på användare. Det finns därmed osäkerheter i skalorna som gör att det är svårt att säga hur mycket ett poäng i en skala motsvarar i en annan skala. Det hade varit önskvärt om studierna hade redovisat resultaten för varje fråga i formuläret eftersom det har visat sig att några frågor är viktigare än andra vid utvärdering av behandlingseffekter på de centrala delarna i en depression [37] [38].

Vi vill också framhålla några aspekter på de underliggande studierna som kan försvåra tolkningen av resultaten. Ett problem är inklusionskriteriet terapiresistent depression. För det första varierade kriteriet för hur många behandlingar patienterna skulle ha genomgått innan de ansågs terapiresistenta. För det andra krävs mer detaljerad beskrivning av patienterna och hur de hade rekryterats än vad studierna erbjöd.

Blindning är, då det som mäts är subjektivt, viktigt för att få tillförlitliga resultat, men det kan vara svårt att åstadkomma. Som kontrollbehandling i de flesta studierna användes en hjälm, som innehöll både en spole som gav aktiv behandling och en overksam spole som gav skenbehandling. Valet av spole styrdes med ett förprogrammerat kort. Tillvägagångssättet fungerade för att upprätthålla blindningen för de flesta patienterna i de studier som undersökte detta [19] [21] [27]. En potentiell risk är att till exempel den smärta som patienten upplever vid stimuleringsstället vid dTMS, som inte förekommer vid skenstimulering, kan avslöja för patient eller behandlare vilken behandling patienten fått. Studien av Filipcic och medarbetare [18], den enda som jämfört dTMS med rTMS, använde två olika spolar och behandlingstiden vid varje session var dubbelt så lång vid rTMS jämfört med dTMS. Det är osäkert om patienterna hade någon förväntan på om rTMS eller dTMS skulle vara överlägset, vilket i så fall möjligen kan ha påverkat skattningarna på depressionsskalan.

8. Överväganden för forskning

Utifrån utvärderingens resultat kan konstateras att trots att flera studier tillkommit sedan föregående SBU-rapport finns det fortfarande stora kunskapsluckor. Det finns ett behov av:

- fler randomiserade kontrollerade studier för att visa om dTMS skiljer sig i antidepressiv effekt jämfört med rTMS med figur-8-spole eller annan verksam behandling.
- att veta vilken typ av patienter som skulle ha bättre effekt av dTMS jämfört med andra metoder.
- att följa upp behandlingsresultaten under kortare och längre tid, utan större bortfall, för att se om effekten av en behandlingsserie kvarstår och om fortsatt behandling efter den initiala serien kan förlänga effekten.

9. Projektgrupp, externa granskare, råd och nämnd

9.1 Projektgrupp

9.1.1 Sakkunniga

- Björn Mårtensson, före detta universitetslektor vid Karolinska Institutet och före detta överläkare i psykiatri vid Psykiatri Nordväst, Region Stockholm
- Axel Nordenskjöld, docent, adjungerad lektor vid Örebro universitet och överläkare i psykiatri vid Universitetssjukhuset Örebro

9.1.2 Kansli

- Susanne Johansson, projektledare
- Agneta Pettersson, biträdande projektledare
- Sara Fundell, projektadministratör
- Klas Moberg, informationsspecialist
- Jenny Odeberg, projektansvarig chef

9.2 Externa granskare

- Robert Bodén, docent vid Uppsala Universitet och överläkare i psykiatri vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. De har kommit med värdefulla kommentarer som förbättrat rapporten. SBU har dock inte alltid möjlighet att tillgodose alla ändringsförslag och de externa granskarna står därför inte med nödvändighet bakom samtliga slutsatser och texter i rapporten.

9.3 Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

9.4 SBU:s vetenskapliga råd

- Svante Twetman, Köpenhamns universitet, ordförande (tandvård)
- Christel Bahtsevani, Malmö universitet, vice ordförande (omvårdnad)
- Magnus Svartengren, Uppsala universitet (arbetsmiljö)
- Ulrik Kihlbom, Uppsala universitet (etik)
- Lars Sandman, Linköpings universitet (etik)
- Magnus Tideman, Högskolan Halmstad (funktionshinderområdet)
- Pernilla Åsenlöf, Uppsala universitet (fysioterapi)
- Martin Henriksson, Linköpings universitet (hälsoekonomi)
- Katarina Steen Carlsson, Lunds universitet (hälsoekonomi)
- Jan Holst, Malmö och Lunds universitet (medicin)
- Mussie Msghina, Örebro universitet (medicin)
- Britt-Marie Stålnacke, Umeå universitet (medicin)
- Sverker Svensjö, Falun och Uppsala universitet (medicin)
- Anna Ehrenberg, Falun, Högskolan Dalarna (omvårdnad)
- Ata Ghaderi, Uppsala, Karolinska institutet (psykologi)
- Martin Bergström, Lunds universitet (socialt arbete)
- Lena Dahlberg, Falun, Högskolan Dalarna (socialt arbete)
- Christina Nehlin-Gordh, Uppsala universitet (socialt arbete)
- Anna Sarkadi, Uppsala universitet (socialmedicin)
- Sten-Åke Stenberg, Stockholms universitet (socialt arbete)

9.5 SBU:s nämnd

- Kerstin Nilsson (ordförande SBU:s nämnd), Professor obstetrik och gynekologi, dekan Fakultetsnämnden för medicin och hälsa, Örebro universitet
- Susanna Axelsson, generaldirektör, SBU
- Jonas Claesson, hälso- och sjukvårdsdirektör, Region Örebro län
- Heike Erkers, ordförande, Akademikerförbundet SSR
- Jan-Ingvar Jönsson, huvudsekreterare, Vetenskapsrådet
- Fredrik Lennartsson, chef för avdelningen vård och omsorg, Sveriges Kommuner och Regioner (SKR)
- Thomas Lindén, chef för avdelningen kunskapsstyrning för hälso- och sjukvården, Socialstyrelsen
- Olle Lundberg, huvudsekreterare, Forte
- Ulf Näslund, prefekt vid Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet
- Monica Persson, socialdirektör, Karlstads kommun
- Jenny Rehnman, chef för avdelningen kunskapsstyrning för socialtjänsten, Socialstyrelsen
- Sineva Ribeiro, ordförande, Vårdförbundet
- Johan Sanmartin Berglund, professor, institutionen för hälsa, Blekinge Tekniska Högskola
- Heidi Stensmyren, ordförande, Sveriges Läkarförbund
- Elisabeth Wallenius, ordförande, Funktionsrätt Sverige

10. Ordförklaringar och förkortningar

Biverkning	Oönskad effekt av läkemedel (ibland av annan medicinsk behandling, till exempel strålbehandling)
Blindning	Maskering, åtgärder för att hemlighålla vissa centrala omständigheter i en undersökning tills den är avslutad och resultaten ska bearbetas.
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (tredje upplagan av diagnosmanualen)
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (femte upplagan av diagnosmanualen)
dTMS	Djup transkraniell magnetstimulering
ECT	Elektrokonvulsiv terapi
Etiologi	Läran om sjukdomars orsaker och uppkomst
GRADE	Internationellt utarbetat system för att bland annat göra en strukturerad bedömning av evidensgraden hos varje sammanvägt delresultat i en systematisk litteraturöversikt
HDRS	Hamiltons depressionsskattningsskala
Hälsoekonomi	Ekonomisk teori och metodik tillämpad på området hälsa
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (tionde upplagan)
Inconsistency	(För ett delresultat i systematisk litteraturöversikt:) bristande samstämmighet mellan studier, det vill säga motsägande resultat
Indirectness	(För ett delresultat i systematisk litteraturöversikt:) bristande överförbarhet mellan studier och en aktuell situation
Inklusionskriterium	Villkor som ska uppfyllas för att en person ska kunna föreslås att delta i en studie eller för att data i en publicerad studie ska accepteras i en systematisk litteraturöversikt
Intention to treat-analys (ITT-analys)	Resultatbearbetning (vid klinisk prövning) som tillämpar principen "avsikt att behandla", vilket innebär att resultat från alla deltagande patienter tas med, alltså bland annat resultat från patienter som inte följt föreskrifterna (till exempel slutat att ta prövningsläkemedel efter någon tid)
Intranasal administration	Tillförsel av läkemedel genom näsown slemhinnan
Klinisk	Om allt löpande arbete och all forskning som gäller att diagnostisera, förebygga och behandla sjukdom och som utförs i kontakt med de personer det gäller
Klinisk studie (klinisk prövning)	Undersökning som avser att fastställa för- och nackdelar med en metod för diagnostik, prevention eller behandling
Konfidensintervall (KI)	Typ av osäkerhetsintervall för en statistisk skattning. Konfidensintervallet förväntas vid upprepade statistiska tester innehålla det sanna värdet i en i förväg vald andel av fallen. Ofta väljs 95 %.
Kontraindikation	Ett tillstånd eller en faktor, som ökar risken med att använda ett särskilt läkemedel, utföra en medicinsk behandling eller engagemang i en särskild aktivitet
Kontrollgrupp	Den deltagargrupp i en klinisk prövning som endera får overksam behandling eller en för närvarande ordinär behandling. Gruppens resultat

	jämförs med dem i en grupp som får en ny behandling.
Metaanalys	Metod att göra en samlad bedömning av ett antal jämförande undersökningar genom att statistiskt sammanföra deras resultat.
Multicenterstudie	Klinisk studie som utförs vid ett flertal centrum (kliniker, sjukhus) för att tillräckligt antal patienter ska kunna studeras inom rimlig tid
Originalstudie	Originalartikel – artikel där åsikter, synpunkter eller (vetenskapliga) resultat framläggs för första gången
Per protokoll, PP	PP-analys innebär att endast resultat från de studiedeltagare som följt förskrifterna i studieprotokollet tas med i den statistiska analysen
Precision	Noggrannheten hos en klinisk mätmetod (till exempel blodanalys): låg precision innebär stora slumpmässiga avvikelser från sanna värden.
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
Randomiserad kontrollerad studie, RCT	Studie som är randomiserad (vilket innebär att den har en kontrollgrupp)
Relativ kontraindikation	När en viss behandling eller förfarandet är något olämpligt eftersom det finns en större risk för komplikationer
Remission	Andel som blir symtomfria. I detta sammanhang innebär det att individen ska uppnå ett på förhand bestämt poängtal på den skala som används.
Respons	Andel som svarar på behandlingen. Definieras här som minskning av poäng på den skala som används med minst 50 procent.
Riskkvot	Risk ratio, RR, jämförelsetal som utgör kvoten mellan risktalen hos två undersökta grupper.
Riskskillnad	Risk difference, RD, jämförelsetal som utgör skillnaden mellan risktalen hos två undersökta grupper
rTMS	Repetitiv transkraniell magnetstimulering
Störfaktor	Confounder – faktor som det inte har tagits hänsyn till i en studie men som påverkar ett samband mellan undersökta faktorer eller effekten av en undersökt åtgärd
Symtom	Obehag som en person upplever som följd av sjukdom
Syndrom	Grupp av symtom som (oftare än slumpmässigt) förekommer tillsammans
Systematiskt fel (bias)	Fel som i forskningsprocessen uppstått genom procedurfel, effektbedömningsfel eller annat mänskligt fel under en undersökning. Även fel som görs i bedömningen eller i hanteringen av resultaten innefattas.
Terapi	Alla former av medicinsk behandling
Tillförlitlighet	Evidensgrad – graderad bedömning av hur tillförlitligt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är när det gäller att besvara en viss fråga
Unilateral	Ensidig

11. Referenser

1. SBU. Effekter av djup transkraniell magnetstimulering med H-spole vid depression. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2015. SBU Alert-rapport nr 2015-05. ISSN 1652-7151. https://www.sbu.se.
2. SBU. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012. SBU-rapport nr 212. ISBN 978-91-85413-52-2.
3. Mattisson C, Bogren M, Nettelbladt P, Munk-Jörgensen P, Bhugra D. First incidence depression in the Lundby Study: a comparison of the two time periods 1947-1972 and 1972-1997. J Affect Disord 2005;87:151-60.
4. Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, Fava M, Trivedi MH, Gaynes BN, et al. STAR*D: revising conventional wisdom. CNS Drugs 2009;23:627-47.
5. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. Neuropsychiatr Dis Treat 2020;16:221-34.
6. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom - Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2020. Artikelnummer 2020-9-6936.
7. FASS. Produktresumé Spravato. [cited 2020 Sep 30] Available from: https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20181012000036&docType=6&scrollPosition=0.
8. Maj M, Stein DJ, Parker G, Zimmerman M, Fava GA, De Hert M, et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. World Psychiatry 2020;19:269-93.
9. van Diermen L, van den Ameele S, Kamperman AM, Sabbe BCG, Vermeulen T, Schrijvers D, et al. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. Br J Psychiatry 2018;212:71-80.
10. Semkovska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. Biol Psychiatry 2010;68:568-77.
11. SBU. Transkraniell magnetstimulering vid depression. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. SBU-rapport nr 192. ISBN 978-91-85413-29-4.
12. Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. Neuropsychopharmacology 2013;38:543-51.
13. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial

magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. Psychol Med 2014;44:225-39.
14. Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014;51:181-9.
15. Elvin T, Nordenskjöld A. Årsrapport 2019. Kvalitetsregister för repetitiv transkraniell magnetstimulering (rTMS). Kvalitetsregister ECT. Region Örebro län; [cited 2020 Sep 10]. Available from: https://registercentrum.blob.core.windows.net/ect/r/-rsrapport_rTMS_2019-BygLxj3Q38.pdf.
16. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol 2014;125:1202-12.
17. Levkovitz Y, Harel EV, Roth Y, Braw Y, Most D, Katz LN, et al. Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. Brain Stimul 2009;2:188-200.
18. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Ivezić E, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder; A randomized clinical trial. J Psychiatr Res 2019;114:113-9.
19. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. World Psychiatry 2015;14:64-73.
20. Matsuda Y, Kito S, Igarashi Y, Shigeta M. Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation in Office Workers with Treatment-Resistant Depression: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. Neuropsychobiology 2020;79:208-13.
21. Tavares DF, Myczkowski ML, Alberto RL, Valiengo L, Rios RM, Gordon P, et al. Treatment of Bipolar Depression with Deep TMS: Results from a Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Sham-Controlled Clinical Trial. Neuropsychopharmacology 2017;42:2593-601.
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med 2009;151:264-9, w64.
23. SBU. SBU:s metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); [cited 2020 Oct 16]. Available from: https://www.sbu.se/metodbok.
24. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev 2016;5:210.
25. Schünemann H, Brożek J, Gordon G, Oxman A. GRADE Handbook. Introduction to GRADE Handbook. Handbook for grading the qualityof evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach.

Updated October 2013; [cited 2020 Sep 10]. Available from: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html.
26. Rapinesi C, Bersani FS, Kotzalidis GD, Imperatori C, Del Casale A, Di Pietro S, et al. Maintenance Deep Transcranial Magnetic Stimulation Sessions are Associated with Reduced Depressive Relapses in Patients with Unipolar or Bipolar Depression. Front Neurol 2015;6:16.
27. Kaster TS, Daskalakis ZJ, Noda Y, Knyahnytska Y, Downar J, Rajji TK, et al. Efficacy, tolerability, and cognitive effects of deep transcranial magnetic stimulation for late-life depression: a prospective randomized controlled trial. Neuropsychopharmacology 2018;43:2231-8.
28. Myczkowski ML, Fernandes A, Moreno M, Valiengo L, Lafer B, Moreno RA, et al. Cognitive outcomes of TMS treatment in bipolar depression: Safety data from a randomized controlled trial. J Affect Disord 2018;235:20-6.
29. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 510(K) SUMMARY Brainsway Deep TMS System; 2013. [cited 2020 Sep 10]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/k122288.pdf.
30. Gellersen HM, Kedzior KK. Antidepressant outcomes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with F8-coil and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) with H1-coil in major depression: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry 2019;19:139.
31. Hung YY, Yang LH, Stubbs B, Li DJ, Tseng PT, Yeh TC, et al. Efficacy and tolerability of deep transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2020;99:109850.
32. Zheng W, Cai DB, Xiang YQ, Zheng W, Jiang WL, Sim K, et al. Adjunctive intranasal esketamine for major depressive disorder: A systematic review of randomized double-blind controlled-placebo studies. J Affect Disord 2020;265:63-70.
33. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003;361:799-808.
34. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Ont Health Technol Assess Ser 2016;16:1-66.
35. Tendler A, Roth Y, Zangen A. Rate of inadvertently induced seizures with deep repetitive transcranial magnetic stimulation. Brain Stimul 2018;11:1410-4.
36. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, Available from www.training.cochrane.org/handbook.
37. Carrozzino D, Patierno C, Fava GA, Guidi J. The Hamilton Rating Scales for Depression: A Critical Review of Clinimetric Properties of Different

Versions. Psychother Psychosom 2020;89:133-50.
38. Hieronymus F, Emilsson JF, Nilsson S, Eriksson E. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. Mol Psychiatry 2016;21:523-30.

Bilaga 1 Litteratursökning

Embase via Elsevier 24 February 2020
Title: Transcranial magnetic stimulation

Search terms		Items found
Population: Depression		
1.	'depression'/exp/mj	222,268
2.	'bipolar disorder'/exp/mj	40,049
3.	depress*:ti,ab,kw OR bipolar:ti,ab,kw	676,667
4.	#1 OR #2 OR #3	705,959
Intervention: Transcranial magnetic stimulation		
5.	'transcranial magnetic stimulation'/exp/mj	10,307
6.	'transcranial magnetic stimulation':ab,ti,kw OR 'trans-cranial magnetic stimulation':ab,ti,kw OR tms:ab,ti,kw OR rtms:ab,ti,kw OR dtms:ab,ti,kw OR brainsway*:ab,ti,kw OR neurostar:ab,ti,kw OR neuronetics:ab,ti,kw	28,175
7.	#5 OR #6	28,655
Combined sets		
8.	#4 AND #7 AND [2014-2020]/py	2,246
9.	#8 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	1,084

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.
/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:kw = Author keywords
:ti = Article Title
:ti,ab = Title or abstract
* = Truncation
' ' = Citation Marks; searches for an exact phrase
NEAR/n= Requests terms that are within 'n' words of each other in either direction
NEXT/n= Requests terms that are within 'n' words of each other in the order specified

Scopus via Elsevier 24 February 2020
Title: Transcranial magnetic stimulation (citation search)

Search terms		Items found
Cited article		
1.	Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. World Psychiatry 2015;14:64-73	134

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

PsycINFO via EBSCO 24 February 2020
Title: Transcranial magnetic stimulation

Search terms	Items found
Population: Depression	
1. DE "Major Depression" OR DE "Anaclitic Depression" OR DE "Dysthymic Disorder" OR DE "Endogenous Depression" OR DE "Late Life Depression" OR DE "Postpartum Depression" OR DE "Reactive Depression" OR DE "Recurrent Depression" OR DE "Treatment Resistant Depression"	128,160
2. DE "Depression (Emotion)"	25,349
3. TI (depress* OR bipolar) OR AB (depress* OR bipolar) OR KW (depress* OR bipolar)	321,863
4. S1 OR S2 OR S3	324,740
Intervention: Transcranial magnetic stimulation	
5. DE "Transcranial Magnetic Stimulation"	9,153
6. TI ("transcranial magnetic stimulation" OR "trans-cranial magnetic stimulation" OR tms OR rtms OR dtms OR brainsway* OR neurostar OR neuronetics) OR AB ("transcranial magnetic stimulation" OR "trans-cranial magnetic stimulation" OR tms OR rtms OR dtms OR brainsway* OR neurostar OR neuronetics) OR KW ("transcranial magnetic stimulation" OR "trans-cranial magnetic stimulation" OR tms OR rtms OR dtms OR brainsway* OR neurostar OR neuronetics)	9,844
7. S5 OR S6	11,528
Combined sets	
8. S4 AND S7 (Limiters - Published Date: 20140101-20201231; Peer Reviewed; Publication Type: Peer Reviewed Journal)	888

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.
AB = Abstract
AU = Author
DE = Term from the thesaurus
JN = Journal
KW = Keywords
MM = Major Concept
SU= Subjects
TI = Title
TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields
ZC = Methodology Index
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase
N= Near Operator (N) finds the words if they are a maximum of x words apart from one another, regardless of the order in which they appear.
W= Within Operator (W) finds the words if they are within x words of one another, in the order in which you entered them.

Cochrane Library via Wiley 24 February 2020 (CDSR, Cochrane Protocols, CENTRAL)
Title: Transcranial magnetic stimulation

	Search terms	Items found
Population: Depression		
1.	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	11799
2.	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	11640
3.	MeSH descriptor: [Bipolar Disorder] explode all trees	2639
4.	(depress* OR bipolar):ab,ti,kw	86907
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	86962
Intervention: Transcranial magnetic stimulation		
6.	MeSH descriptor: [Transcranial Magnetic Stimulation] explode all trees	1320
7.	((transcranial next/1 magnetic next/1 stimulation) OR (trans-cranial next/1 magnetic next/1 stimulation) OR tms OR rtms OR dtms OR brainsway* OR neurostar OR neuronetics):ab,ti,kw	5433
8.	#6 OR #7	5433
Combined sets		
9.	#5 AND #8 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Dec 2020	CDSR/4 Cochrane Protocols/0
10.	#5 AND #8 with Publication Year from 2014 to 2020, in Trials	CENTRAL/827

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.<
:au = Author
MeSH descriptor: [...] explode all trees = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
MeSH descriptor: [...] this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
next/x = Finds the terms when they appear next to each other. Terms must appear in the order specified
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase
CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
Cochrane Protocols = protocols of systematic reviews registered in Cochrane Library
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

PubMed via NLM 24 February 2020
Title: Transcranial magnetic stimulation

	Search terms	Items found
Population: Depression		
1.	Depressive Disorder[MeSH]	106,915
2.	Depression[MeSH]	210,436
3.	Bipolar Disorder[MeSH]	39,656
4.	(depress*[Title/Abstract] OR bipolar[Title/Abstract])	495,507
5.	(depress*[OT] OR bipolar[OT])	56,694
6.	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	543,073
Intervention: Transcranial magnetic stimulation		
7.	Transcranial Magnetic Stimulation[MeSH]	11,019
8.	transcranial magnetic stimulation[Title/Abstract] OR trans-cranial magnetic stimulation[Title/Abstract] OR tms[Title/Abstract] OR rtms[Title/Abstract] OR dtms[Title/Abstract] OR brainsway*[Title/Abstract] OR neurostar[Title/Abstract] OR neuronetics[Title/Abstract]	19,775
9.	transcranial magnetic stimulation[OT] OR trans-cranial magnetic stimulation[OT] OR tms[OT] OR rtms[OT] OR dtms[OT] OR brainsway*[OT] OR neurostar[OT] OR neuronetics[OT]	4,372
10.	7 OR 8 OR 9	21,275
Combined sets		
11.	6 AND 10 Filters activated: Publication date from 2014/01/01 to 2020/12/31	1,247

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.
[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[OT]= Other term
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

Bilaga 2-6

- Bilaga 2 Granskningsmall för kvalitetsbedömning
- Bilaga 3 Tabell över inkluderade studier
- Bilaga 4 Risk för biasbedömning av inkluderade studier
- Bilaga 5 Exkluderade studier
- Bilaga 6 Biverkningar vid dTMS behandling

Klicka här för att ladda ner samtliga bilagor.

Länk till bilaga 2-6

Länk till bilaga 2-6 (PDF)

Bilaga 2

Behandling av depression med transkraniell magnetstimulering med H-spole (dTMS) – en uppdatering, rapport 318 (2020)

Bilaga 2 Granskningsmall för kvalitetsbedömning

Bedömning av randomiserad studie (ITT)

UPPDATERAD 2019-04-26

Referens (författare, år): _____

Utfall: _____

Granskare: _____

Övergripande risk för systematisk snedvridning av resultaten (risk för bias)					
Låg ❑		Måttlig ❑		Hög ❑	
Om möjligt: Vilken är riktningen på bias för detta utfall?	Gynnar intervention ❑	Gynnar kontroll ❑	Mot noll ❑	Från noll ❑	Går ej att bedöma ❑
Kommentarer:					

1. Randomisering

Risk för bias från randomiseringen bedöms som:			**Låg ❑**	**Måttlig ❑**	**Hög ❑**
			Motivering: se stödfrågorna nedan		
Bedömer du att..?	**Ja**	**Troligen ja**	**Troligen nej**	**Nej**	**Information saknas**
1.1 gruppindelningen var randomiserad med en lämplig metod?	❑	❑	❑	❑	❑
1.2 blivande grupptillhörighet inte kunde förutses, den var okänd tills deltagarna delats in (concealed allocation sequence)?	❑	❑	❑	❑	❑
1.3 det fanns väsentliga obalanser vid baslinjen som tyder på att randomiseringen inte fungerat?	❑	❑	❑	❑	❑
Om möjligt: Vilken är riktningen på bias för utfallet?	Gynnar intervention ❑	Gynnar kontroll ❑	Mot noll ❑	Från noll ❑	Går ej att bedöma ❑

2. Avvikelser från planerade interventioner

Risk för bias från avvikelser från planerade interventioner bedöms som:			**Låg ❑**	**Måttlig ❑**	**Hög ❑**
			Motivering: se stödfrågorna nedan		
Bedömer du att..?	**Ja**	**Troligen ja**	**Troligen nej**	**Nej**	**Information saknas**
2.1 deltagarna kände till vilken intervention de tilldelats under studiens gång?	❑	❑	❑	❑	❑
2.2 behandlarna kände till vilka interventioner deltagarna tilldelats under studiens gång?	❑	❑	❑	❑	❑
Besvara 2.3 om du svarat "Ja", "Troligen ja" eller "Information saknas" på 2.1. eller 2.2.					
2.3 kännedom om studien och gruppindelningen kunde leda till avvikelser som var obalanserade mellan grupperna (t.ex. förändringar i övrig vård eller avvikelser från klinisk praxis)?	❑	❑	❑	❑	❑
Besvara 2.4 om du svarat "Ja" eller "Troligen ja" på 2.3.					
2.4 avvikelserna var obalanserade mellan grupperna, och detta påverkade utfallet?	❑	❑	❑	❑	❑
2.5 flera av deltagarna analyserades i en annan grupp än den de randomiserades till, eller att deltagare exkluderades från analysen – och detta påverkade sannolikt utfallet?	❑	❑	❑	❑	❑
Om möjligt: Vilken är riktningen på bias för utfallet?	Gynnar intervention ❑	Gynnar kontroll ❑	Mot noll ❑	Från noll ❑	Går ej att bedöma ❑

3. Bortfallet

Risk för bias från bortfall bedöms som:			**Låg** ❑	**Måttlig** ❑	**Hög** ❑
			Motivering: se stödfrågorna nedan		
Bedömer du att..?	**Ja**	**Troligen ja**	**Troligen nej**	**Nej**	**Information saknas**
3.1 resultat redovisades för alla eller nästan alla deltagare?	❑	❑	❑	❑	❑
Besvara 3.2 om du svarat "Nej", "Troligen nej" eller "Information saknas" på 3.1.					
3.2 det finns evidens som stödjer att resultaten är robusta trots bortfallet?	❑	❑	❑	❑	❑
Besvara 3.3 om du svarat "Nej" eller "Troligen nej" på 3.2.					
3.3 bortfallet kan vara relaterat till utfallsmåttet?	❑	❑	❑	❑	❑
Besvara 3.4 om du svarat "Ja", "Troligen ja" eller "Information saknas" på 3.3.					
3.4 såväl bortfallet som orsaker till bortfallet var likartat mellan grupperna?	❑	❑	❑	❑	❑
Om möjligt: Vilken är riktningen på bias för utfallet?	Gynnar intervention ❑	Gynnar kontroll ❑	Mot noll ❑	Från noll ❑	Går ej att bedöma ❑

4. Mätning av utfallet

Risk för bias från mätning av utfallet bedöms som:			**Låg** ❑	**Måttlig** ❑	**Hög** ❑
			Motivering: se stödfrågorna nedan		
Bedömer du att..?	**Ja**	**Troligen ja**	**Troligen nej**	**Nej**	**Information saknas**
4.1 metoden för datainsamling var olämplig?	❑	❑	❑	❑	❑
4.2 datainsamlingen skilde sig åt mellan grupperna?	❑	❑	❑	❑	❑
4.3 de som mätte utfallet var medvetna om vilken intervention deltagarna fått?	❑	❑	❑	❑	❑
Besvara 4.4 om du svarat "Ja", "Troligen ja" eller "Information saknas" på någon av frågorna ovan.					
4.4 bedömningen med stor sannolikhet påverkades av detta?	❑	❑	❑	❑	❑
Om möjligt: Vilken är riktningen på bias för utfallet?	Gynnar intervention ❑	Gynnar kontroll ❑	Mot noll ❑	Från noll ❑	Går ej att bedöma ❑

5. Rapportering

Risk för bias från rapportering bedöms som:			Låg ❑	Måttlig ❑	Hög ❑
			Motivering: se stödfrågorna nedan		
Bedömer du att..?	**Ja**	**Troligen ja**	**Troligen nej**	**Nej**	**Information saknas**
5.1 analyserna var genomförda enligt en plan som publicerats innan utfallsdata var tillgängliga?	❑	❑	❑	❑	❑
5.2 de rapporterade resultaten har valts ut från flera sätt att mäta utfallet (t.ex. olika skalor, tidpunkter)?	❑	❑	❑	❑	❑
5.3 de rapporterade resultaten har valts ut från olika analyser av samma utfall?	❑	❑	❑	❑	❑

Om möjligt: Vilken är riktningen på bias för utfallet?	Gynnar intervention ❑	Gynnar kontroll ❑	Mot noll ❑	Från noll ❑	Går ej att bedöma ❑

6. Jäv/intressekonflikter (kan rapporteras narrativt)

	Ja	Nej	Kommentar
Deklarerar författarna att de saknar finansiella intressen som kan påverka utfallet?	❑	❑	❑
Deklarerar författarna att de saknar andra bindningar som kan påverka utfallet?	❑	❑	❑

Om möjligt: Vilken är riktningen på bias för utfallet?	Gynnar intervention ❑	Gynnar kontroll ❑	Mot noll ❑	Från noll ❑	Går ej att bedöma ❑

Bilaga 3

Behandling av depression med transkraniell magnetstimulering med H-spole (dTMS) – en uppdatering, rapport 318 (2020)

Bilaga 3 Tabell över inkluderade studier/ Appendix 3 Table of included studies

Author Year Reference Country Study design	Setting Recruitment Population Inclusion criteria Follow up	Intervention Participants Drop-outs	Control Participants Drop-outs	Outcomes	Comments Risk of bias
Levkovitz el al 2015 [1] Multinational RCT	**Setting** 20 medical centres in USA, Canada, Germany and Israel **Recruitment** Advertisements and physician referrals **Population** Outpatients with MDD according to DSM-IV n=212 **Inclusion criteria** Free from antidepressant medication following wash-out period (1–2 weeks) Had failed 1–4 treatments with antidepressant medication CGI-S ≥4 and HDRS-21 ≥20 Age 22–68 years	**Intervention** dTMS with H1-coil **Dose** Acute: 4 weeks with 5 sessions per week Maintenance: 12 weeks with 2 sessions per week 2 sec pulse 18 Hz 120% of MT, followed by 20 sec pause x 55 at each session (=1980 pulses) **Participants** n=101 (ITT) **Age**[a] 45.1±11.7 years **Baseline HDRS-21 score**[a] 23,5±4,3 **Drop-outs** 19 patients (19%) from baseline to week 5 58 patients (57%) from baseline to week 16	**Control** Sham dTMS **Dose** Same as for the intervention group **Participants** n=111 (ITT) **Age**[a] 47.6±11.6 years **Baseline HDRS-21 score**[a] 23,4±3,7 **Drop-outs** 34 patients (31%) from baseline to week 5 83 patients (75%) from baseline to week 16	*Analysed after 5 weeks of treatment* **Change in HDRS-21 from baseline**[b,c] I: –6.17 (–7.78 to –4.55) C: –3.94 (–5.58 to –2.29) p=0.058 **Response rate**[d,e] I: 34/101 (33.7%) C: 23/111 (20.7%) p=0.034 **Remission rate**[f,e] I: 28/101 (27.7%) C: 16/111 (14.4%) p=0.017 *Analysed after 16 weeks of treatment (maintenance)* **Change in HDRS-21 from baseline**[g,h] I: –8,04 (–9.91 to –6.16) C: –6.31 (–7.99 to –4.62) p=0.104 **Response rate**[i,e] I: 39/101 (38.6%)	Company sponsored study **Risk of bias** Moderate

Author Year Reference Country Study design	Setting Recruitment Population Inclusion criteria Follow up	Intervention Participants Drop-outs	Control Participants Drop-outs	Outcomes	Comments Risk of bias
				C: 27/111 (24.3%) p=0.025 **Remission rate**[j,e] I: 28/101 (27.7%) C: 23/111 (20.7%) p=0.234	
Tavares et al 2017 [2] Brazil RCT	**Setting** 1 hospital in Brazil **Recruitment** Advertisements, physician referrals and patients from academic mood disorder clinics **Population** Bipolar disorder type I or II in acute depressive episode according to DSM-IV n=50 **Inclusion criteria** Free from antidepressant medication following wash-out period (4 weeks) Had failed ≥2 pharmacological treatments for BD At least moderate depression HDRS-17 >17	**Intervention** dTMS with H1-coil **Dose** Acute: 4 weeks with 5 sessions per week 2 sec pulse 18 Hz 120% of MT, followed by 20 sec pause x 55 at each session (=1980 pulses) **Participants** n=25 (ITT) **Age**[a] 43.5±12 years **Baseline HDRS-17 score**[a] 25.8±5.25 **Drop-outs** 5 patients (20%)	**Control** Sham dTMS **Dose** Same as for the intervention group **Participants** n=25 (ITT) **Age**[a] 41.2±8.9 years **Baseline HDRS-17 score**[a] 25.32±3.76 **Drop-outs** 2 patients (8%)	*Analysed after 4 weeks of treatment* **Change in HDRS-17 from baseline**[k] I: –11.72 C: –6.36 **Response rate**[l] I: 12/25 (48%) C: 6/25 (24%) p=0.08 **Remission rate**[m] I: 7/25 (28%) C: 4/25 (16%) p=0.31 *Analysed 4 weeks after end of treatment (follow-up)* **Change in HDRS-17 from baseline**	Company sponsored study **Risk of bias** Low

Author Year Reference Country Study design	Setting Recruitment Population Inclusion criteria Follow up	Intervention Participants Drop-outs	Control Participants Drop-outs	Outcomes	Comments Risk of bias
	Age 18–65 years **Follow-up** 4 weeks after end of treatment			I: –9.32 C: –6.08 p=0.046[n] **Response rate[l]** I: 8/25 (32%) C: 6/25 (24%) p=0.63 **Remission rate[m]** I: 6/25 (24%) C: 6/25 (24%) p=1	
Kaster et al 2018 [3] Canada RCT	**Setting** 1 hospital in Canada **Recruitment** Outpatients **Population** Outpatients with MDD according to DSM-IV 60–85 years old n=58 **Inclusion criteria** Stable dosages of psychotropic medications for ≥4 weeks	**Intervention** dTMS with H1-coil (initially H1L-helmet) **Dose** Acute: 4 weeks with 5 sessions per week Maintenance: For those with remission at 4 weeks, 2 weeks with 2 sessions per week 2 sec pulse 18 Hz 120% of MT, followed by 20 sec pause x 167 at each session (=6012 pulses) **Participants** n=30 (allocated) n=25 (ITT: H1-coil)	**Control** Sham dTMS **Dose** Same as for the intervention group **Participants** n=28 (allocated) n=27 (ITT: H1-coil)	*Analysed after 4 weeks of treatment* **Change in HDRS-24 from baseline** I: –11.12 C: –9.89 p=0.438[p] **Response rate[q]** I: 11/25 (44%) C: 5/27 (18.5%) p<0.05 **Remission rate[r]** (primary) I: 10/25 (40%) C: 4/27 (14.8%)	Company sponsored study Intervention was changed during study **Risk of bias** Moderate

Author Year Reference Country Study design	Setting Recruitment Population Inclusion criteria Follow up	Intervention Participants Drop-outs	Control Participants Drop-outs	Outcomes	Comments Risk of bias
	Had failed ≥1 adequate or ≥2 inadequate antidepressant trials according to ATHF HDRS-24 ≥22 MMSE[o] ≥26	**Age**[a] 65.0±5.5 years **Baseline HDRS-24 score**[a] 25.8±4.0 **Drop-outs** 5 patients treated with H1L helmet (not included in ITT) 5 patients treated with H1-coil discontinued treatment	**Age**[a] 65.4±5.5 years **Baseline HDRS-24 score**[a] 27.6±4.1 **Drop-outs** 1 patient treated with sham H1L helmet (not included in ITT) 0 patients treated with sham H1 coil discontinued treatment	p<0.05	
Filipcic et al 2019 [4] Croatia RCT	**Setting** 1 hospital in Croatia **Recruitment** Physician referrals **Population** MDD according to DSM-5 n=228 **Inclusion criteria** At least one prior disease episode Unchanged psychopharmacological treatment for 4 weeks Age: 20–70 years	**Intervention** dTMS with H1-coil (plus standard pharmacotherapy) **Dose** Acute: 4 weeks with 5 sessions per week 2 sec pulse 18 Hz 120% of MT, followed by 20 sec pause x 55 at each session (=1980 pulses) **Participants** n=72 (ITT)	**Control** rTMS with figure-8-coil (plus standard pharmacotherapy) or Only standard pharmacotherapy **Dose (figure-8-coil)** 4 weeks with 5 sessions per week 4 sec pulse 10 Hz 120% of MT, followed by 26 sec pause x 75 at each session **Participants** Figure-8-coil: n=75 (ITT) Standard therapy: n=81 (ITT)	*Analysed after 4 weeks of treatment* **Change in HDRS-17 from baseline** I: –10 C (Figure-8-coil): –7 C (Standard therapy): –3 I vs Figure-8-coil: p=0.05[t] I vs Standard therapy: p<0.001[t] **Response rate**[l] I: 48/72 (66.7%) C (Figure-8-coil): 33/75 (44%) C (Standard therapy): 19/81 (23,5%) I vs Figure-8-coil: p=0.04[u]	Post-hoc review indicated that all patients had failed at least two previous adequately given antidepressant treatments without response. **Risk of bias** Differentiated risk for bias depending on control group. ***Figure-8-coil*** Low risk of bias ***Standard therapy*** Risk for differences in unspecific effects due to differences in for example number of visits

Author Year Reference Country Study design	Setting Recruitment Population Inclusion criteria Follow up	Intervention Participants Drop-outs	Control Participants Drop-outs	Outcomes	Comments Risk of bias
		Age[s] 50 (44–60) years **Baseline HDRS-17 score**[a] 17±5.4 **Drop-outs** 7 patients (9.7%)	**Age**[s] Figure-8-coil: 51 (42–59) years Standard therapy: 53 (48–61) years **Baseline HDRS-17 score**[a] Figure-8-coil: 17±5.4 Standard therapy: 18±6.2 **Drop-outs** Figure-8-coil: 3 (4%) Standard therapy: 9 (11.1%)	I vs Standard therapy: p<0.001[u] **Remission rate**[m] I: 43/72 (59.7%) C (Figure-8-coil): 32/75 (42.7%) C (Standard therapy): 9/81 (11.1%) I vs Figure-8-coil: p=0.17[u] I vs Standard therapy: p<0.001[u]	High risk of bias
Matsuda et al 2020 [5] Japan RCT	**Setting** 1 hospital in Japan **Recruitment** Not described **Population** MDD (37.5%) or bipolar disorder (62.5%) type I or II, in acute depressive episode according to DSM-5 Office workers on administrative leave for treatment-resistant depression n=40 **Inclusion criteria**	**Intervention** dTMS with H1-coil **Dose** Acute: 4 weeks with 5 sessions per week. For those without remission at 4 weeks, 2 more weeks with 5 sessions per week. 2 sec pulse 18 Hz 120% of MT, followed by 20 sec pause x 55 at each session (=1980 pulses) **Participants** n=20 (ITT) **Age**[a] 43.4±5.5 years	**Control** Sham dTMS **Dose** Same as for the intervention group **Participants** n=20 (ITT) **Age**[a] 45.2±7.0 years	*Analysed after 4 weeks of treatment* **Change in HDRS-21 from baseline**[v] I: –4.45 (–7.95 to –0.96) C: –0.22 (–3.74 to 3.30) p=0,091[s] **Response rate**[d] I: 2/20 (10%) C: 3/20 (15%) p=0.633 **Remission rate**[w] I: 2/20 (10%) C: 3/20 (15%) p=0.633	Primary analysis was done after 6 weeks although treatment given after 4 weeks varied depending on response to treatment. Results after 4 weeks are regarded as the most reliable and are reported here. **Risk of bias** Moderate

Author Year Reference Country Study design	Setting Recruitment Population Inclusion criteria Follow up	Intervention Participants Drop-outs	Control Participants Drop-outs	Outcomes	Comments Risk of bias
	Unchanged medication for at least 4 weeks Treatment-resistant Moderate to severe depression, HDRS-21 ≥20 Age 25–75 years	**Baseline HDRS-21 score**[a] 19.4±8.2 **Depression characteristics** Unipolar depression: 40% Bipolar depression: 60% **Drop-outs** 2 patients (10%)	**Baseline HDRS-21 score**[a] 20.5±4.1 **Depression characteristics** Unipolar depression: 30% Bipolar depression: 65% Not specified: 5% **Drop-outs** 0 patients (0%)		

ATHF = Antidepressant Treatment History Form; **C** = Control; **CGI-S** = Clinical Global Impression – Severity scale; **DSM** = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; **dTMS** = deep Transcranial Magnetic Stimulation; **HDRS** = Hamilton Depression Rating Scale; **I** = Intervention; **ITT** = Intention to treat; **MDD** = Major depressive disorder; **MT** = Motor Threshold; **MMSE** = Mini Mental Status Exam; **p** = p-value; **RCT** = Randomised controlled trial; **rTMS** = repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; **vs** = versus

[a]mean ± SD
[b]slope of change from baseline to week 5 from a repeated measures analysis of covariance
[c]The authors excluded patients from the ITT analysis that did not have a post baseline measurement. In this analysis n=92 for the intervention group and n=101 for the control group (personal communication by e-mail with Abraham Zangen at Ben Gurion University in Israel on 18th of August 2020).
[d]defined as a reduction of at least 50% in HDRS-21 compared to baseline
[e]Data reported here is based on the ITT population as it was defined in the paper (i.e. all subjects who received at least one treatment session). The data reported in the paper does not correspond to the ITT population as defined in the paper, as patients that did not have a post baseline measurement (i.e. dropped out in the first week) were excluded (personal communication by e-mail with Abraham Zangen at Ben Gurion University in Israel on 18th of August 2020).
[f]defined as HDRS-21 <10
[g]slope of change from baseline to last observed value (LOV) from a repeated measures analysis of covariance
[h]The authors excluded patients from the ITT analysis that did not have a post baseline measurement. In this analysis n=96 for the intervention group and n=104 for the control group (personal communication by e-mail with Abraham Zangen at Ben Gurion University in Israel on 18th of August 2020).
[i]defined as a reduction of at least 50% in HDRS-21 at the last observed value (LOV) compared to baseline
[j]defined as HDRS-21 <10 at the last observed value (LOV)

[k]No p-value was reported for the difference in change in HDRS score from baseline to week 4 between treatment groups
[l]defined as a reduction of at least 50% in HDRS-17 compared to baseline
[m]defined as HDRS-17 ≤7
[n]The p-value is derived from a mixed effects linear regression for difference in change in HDRS-21 score from baseline to week 8 between treatment groups (time x group interaction)
[o]Mini Mental Status Exam
[p]The p-value is derived from a mixed effects model for difference in change in HDRS-21 score from baseline to week 4 between treatment groups (time x group interaction).
[q]defined as a reduction of at least 50% in HDRS-24 compared to baseline on 2 consecutive weeks
[r]defined as both HDRS-24 ≤10 and ≥60% reduction from baseline on 2 consecutive weeks
[s]median (interquartile range)
[t]The p-value is derived from an analysis of covariance model for difference in change in HDRS-21 score from baseline to week 4 between treatment groups.
[u]The p-value is derived from a multivariate binary logistic regression that controlled for possible confounders.
[v]The authors excluded patients from the ITT analysis that dropped out from the treatment due to side effects. In the analysis n=18 in the intervention group and n=20 in the control group (personal communication by e-mail with Yuki Matsuda at Jikei University School of Medicine in Japan on 3rd of June 2020).
[w]defined as HDRS-21 ≤9

References

1. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. World Psychiatry 2015;14:64-73.
2. Tavares DF, Myczkowski ML, Alberto RL, Valiengo L, Rios RM, Gordon P, et al. Treatment of Bipolar Depression with Deep TMS: Results from a Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Sham-Controlled Clinical Trial. Neuropsychopharmacology 2017;42:2593-601.
3. Kaster TS, Daskalakis ZJ, Noda Y, Knyahnytska Y, Downar J, Rajji TK, et al. Efficacy, tolerability, and cognitive effects of deep transcranial magnetic stimulation for late-life depression: a prospective randomized controlled trial. Neuropsychopharmacology 2018;43:2231-8.
4. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Ivezić E, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder; A randomized clinical trial. J Psychiatr Res 2019;114:113-9.
5. Matsuda Y, Kito S, Igarashi Y, Shigeta M. Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation in Office Workers with Treatment-Resistant Depression: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. Neuropsychobiology 2020;79:208-13.

Bilaga 4

Behandling av depression med transkraniell magnetstimulering med H-spole (dTMS) – en uppdatering, rapport 318 (2020)

Bilaga 4 Risk för biasbedömning av inkluderade studier/ Appendix 4 Risk of bias chart

Effect directly after end of treatment

Author Year Reference	Comparison	Randomisation	Deviation from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	Overall bias	Comments
Levkovitz et al 2015 [1]	dTMS compared to sham	Low	Low	Low	Low	Moderate	Moderate	Time point for effect measure changed from 4 weeks to 5 weeks in the protocol in clinicaltrials.gov close to publication of the study. Recruitment partly through advertisement. Brainsway involved in study
Tavares et al 2017 [2]	dTMS compared to sham	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Recruitment partly through advertisement. Brainsway involved in study
Kaster et al 2018 [3]	dTMS compared to sham	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate	Protocol changed during the study both regarding type of intervention (H1L helmet versus H1 coil) and the primary efficacy measure (different definition of remission in clinicaltrials.gov compared to the publication). Small study that was stopped prematurely with some differences at the baseline that can have affected the result in advantage of the intervention. Brainsway involved in study
Filipčić et al 2019 [4]	dTMS compared to	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Only the rater of the results was blinded. The patients and the clinician delivering the treatment

Author Year Reference	Comparison	Randomisation	Deviation from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	Overall bias	Comments
	rTMS with figure-8-coil							were unblinded, but this is not thought to bias the results.
Filipčić et al 2019 [4]	dTMS compared to pharmaceutic treatment	Low	High	Low	Low	Low	High	Risk for unspecific differences in effect in the control group that only met clinicians at baseline and at 4 weeks compared to the intervention group that met clinicians 5 days a week for 4 weeks
Matsuda et al 2020 [5]	dTMS compared to sham	Low	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Excluded patients that dropped-out during the study from the analysis. No protocol found. Risk that the result after 6 weeks is chosen due to a significant result at that time point not seen at other time points.

Effect of maintenance treatment

Author Year Reference	Comparison	Randomisation	Deviation from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	Overall bias	Comments
Levkovitz et al 2015 [1]	Maintenance treatment with dTMS compared to sham	Low	Low	High	Low	Moderate	High	Large proportion of the patients dropped out until end of maintenance treatment (57–75%)
Rapinesi et al 2015 [6]	Maintenance treatment with dTMS compared to no	High	High	-	-	-	High	Not clearly reported how randomisation was done. Study unblinded for patients and therapists.

Author Year Reference	Comparison	Randomisation	Deviation from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	Overall bias	Comments
	maintenance treatment							

References

1. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. World Psychiatry 2015;14:64-73.
2. Tavares DF, Myczkowski ML, Alberto RL, Valiengo L, Rios RM, Gordon P, et al. Treatment of Bipolar Depression with Deep TMS: Results from a Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Sham-Controlled Clinical Trial. Neuropsychopharmacology 2017;42:2593-601.
3. Kaster TS, Daskalakis ZJ, Noda Y, Knyahnytska Y, Downar J, Rajji TK, et al. Efficacy, tolerability, and cognitive effects of deep transcranial magnetic stimulation for late-life depression: a prospective randomized controlled trial. Neuropsychopharmacology 2018;43:2231-8.
4. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Ivezić E, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder; A randomized clinical trial. J Psychiatr Res 2019;114:113-9.
5. Matsuda Y, Kito S, Igarashi Y, Shigeta M. Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation in Office Workers with Treatment-Resistant Depression: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. Neuropsychobiology 2020;79:208-13.
6. Rapinesi C, Bersani FS, Kotzalidis GD, Imperatori C, Del Casale A, Di Pietro S, et al. Maintenance Deep Transcranial Magnetic Stimulation Sessions are Associated with Reduced Depressive Relapses in Patients with Unipolar or Bipolar Depression. Front Neurol 2015;6:16.

Bilaga 5

Behandling av depression med transkraniell magnetstimulering med H-spole (dTMS) – en uppdatering, rapport 318 (2020)

Bilaga 5 Exkluderade studier/Excluded studies

Studies excluded due to relevance/Studier som bedömts som inte relevanta

Study/Studie	Reason for exclusion/ Exklusionsorsak
Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Sučić S, Milovac Ž, Gereš N, Matić K, et al. A pilot investigation of accelerated deep transcranial magnetic stimulation protocols in treatment-resistant depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2020.	Study design – not a real RCT as treatment groups were analysed at different time points after baseline
Isserles M, Rosenberg O, Dannon P, Levkovitz Y, Kotler M, Deutsch F, et al. Cognitive-emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. J Affect Disord 2011;128:235-42.	Control - not relevant control group
Kaur J, Mania I. Deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) for treatment of major depressive disorder (MDD) status post-surgical removal of medulloblastoma: A case report of safety. Brain Stimul 2019;12:1061-2.	Study design – Case report of side effects in one patient

Studies with high risk of bias/Studier med hög risk för bias

Study/Studie	Reason for exclusion/ Exklusionsorsak
Rapinesi C, Bersani FS, Kotzalidis GD, Imperatori C, Del Casale A, Di Pietro S, et al. Maintenance Deep Transcranial Magnetic Stimulation Sessions are Associated with Reduced Depressive Relapses in Patients with Unipolar or Bipolar Depression. Front Neurol 2015;6:16.	High risk of bias - Not clearly reported how randomization was done. Study unblinded for patients and therapists

Bilaga 6

Behandling av depression med transkraniell magnetstimulering med H-spole (dTMS) – en uppdatering, rapport 318 (2020)

Bilaga 6 Biverkningar vid dTMS

Mindre allvarliga biverkningar

Biverkning	Behandling	Levkovitz et al [1] 2015	Levkovitz et al [2] 2013 FDA-rapport	Tavares et al [3] 2017*	Kaster et al [4] 2018	Filipcic et al [5] 2019
Smärta på stimuleringsstället/ Skalpsmärta	dTMS sham rTMS	5/101 (5 %) 0/111 (0 %)[a]	27/111 (24,3 %) 1/122 (0,8 %)[b]	5/25 (20 %) 0/25 (0 %)[e]	4/25 (16 %) 0/27 (0 %)[f]	5/69 (7,2 %) – 0/74 (0 %)
Obehag på stimuleringsstället/ Brännande känsla	dTMS sham rTMS	3/101 (3 %) 2/111 (1,8 %)	21/111 (18,9 %) 5/122 (4,1 %)[c]	2/25 (8 %) 2/25 (8 %)		3/69 (4,3 %) – 1/74 (1,4 %)
Huvudvärk	dTMS sham rTMS	27/101 (26,7 %) 21/111 (18,9 %)	51/111 (45,9 %) 44/122 (36,1 %)	9/25 (36 %) 10/25 (40 %)	14/25 (56 %) 10/27 (37 %)	20/69 (29 %) 3/80 (3,8 %)[$] 15/74 (20,3 %)
Muskelryckningar	dTMS sham rTMS	2/101 (2 %) 0/111 (0 %)	7/111 (6,3 %) 2/122 (1,6 %)			8/69 (11,6 %) 0/80 (0 %)[$] 0/74 (0 %)
Käksmärta	dTMS sham rTMS		11/111 (9,9 %) 1/122 (0,8 %)[d]			8/69 (11,6 %) 0/80 (0 %)[$] 0/74 (0 %)
Sömnlöshet	dTMS sham rTMS	2/101 (2 %) 4/111 (3,6 %)	8/111 (7,2 %) 9/122 (7,4 %)			5/69 (7,2 %) 4/80 (5 %)[$] 5/74 (6,8 %)
Ångest	dTMS sham rTMS	– 2/111 (1,8%)	6/111 (5,4 %) 9/122 (7,4 %)		0/25 (0 %) 1/27 (3,7 %)	0/69 (0 %) 2/80 (2,5 %)[$] 1/74 (1,4 %)
Tandsmärta	dTMS sham		3/111 (2,7 %) 2/122 (1,6 %)		0/25 (0 %) 1/27 (3,7 %)	
Illamående	dTMS sham rTMS				1/25 (4 %) 1/27 (3,7 %)	0/69 (0 %) 1/80 (1,3 %)[$] 0/74 (0 %)
Ögonsmärta	dTMS sham		2/111 (1,8 %) 4/122 (3,3 %)			
Ryggsmärta	dTMS sham	2/101 (2 %) 3/111 (2,7 %)				

Biverkning	Behandling	Levkovitz et al [1] 2015	Levkovitz et al [2] 2013 FDA-rapport	Tavares et al [3] 2017*	Kaster et al [4] 2018	Filipcic et al [5] 2019
Nacksmärta	dTMS sham			6/25 (24 %) 8/25 (32 %)		
Klagomål på hörsel	dTMS sham			5/25 (20 %) 2/25 (8 %)		
Koncentrationssvårig-heter	dTMS sham			6/25 (24 %) 5/25 (20 %)		
Infektion i övre luftvägarna	dTMS sham		9/111 (8,1 %) 7/122 (5,7 %)			
Allergi	dTMS sham		6/111 (5,4 %) 3/122 (2,5 %)			
Nasofaryngit	dTMS sham				1/25 (4 %) 0/27 (0 %)	
Bihåleinflammation	dTMS sham				1/25 (4 %) 0/27 (0 %)	
Aftös stomatit (sår i munnen)	dTMS sham				1/25 (4 %) 0/27 (0 %)	
Hornhinneerosion	dTMS sham				1/25 (4 %) 0/27 (0 %)	
Hudinflammation	dTMS sham				1/25 (4 %) 0/27 (0 %)	
Yrsel	dTMS sham rTMS					4/69 (5,8 %) 1/80 (1,3 %)[$] 2/74 (2,7 %)
Trötthet (fatigue)	dTMS sham rTMS					0/69 (0 %) 2/80 (2,5 %)[$] 0/74 (0 %)

dTMS = deep Transcranial Magnetic Stimulation; **sham** = behandling med overksam spole; **rTMS** = repetitive Transcranial Magnetic Stimulation med figur-8-spole

[a] p=0,02

[b] p<0,0001

[c] p=0,0003

[d] p=0,0017

[e] p=0,05

[f] p<0,05

* I gruppen som får behandling med overksam spole ingår 25 individer i studien, men då procent individer med biverkningar beräknas i studien utgår man från 24. Eftersom det saknas förklaring till detta utgår vi från att det skulle ha varit 25 i denna grupp.

[$] Deltagarna fick ingen behandling med overksam spole utan enbart läkemedelsbehandling i denna studie. Biverkningar för dessa individer har därför inte inkluderats i vår sammanställning över biverkningar med behandling med overksam spole.

Referenser

1. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. World Psychiatry 2015;14:64-73.
2. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 510(K) SUMMARY Brainsway Deep TMS System; 2013. [cited 2020 Sep 10]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/k122288.pdf.
3. Tavares DF, Myczkowski ML, Alberto RL, Valiengo L, Rios RM, Gordon P, et al. Treatment of Bipolar Depression with Deep TMS: Results from a Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Sham-Controlled Clinical Trial. Neuropsychopharmacology 2017;42:2593-601.
4. Kaster TS, Daskalakis ZJ, Noda Y, Knyahnytska Y, Downar J, Rajji TK, et al. Efficacy, tolerability, and cognitive effects of deep transcranial magnetic stimulation for late-life depression: a prospective randomized controlled trial. Neuropsychopharmacology 2018;43:2231-8.
5. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Ivezić E, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder; A randomized clinical trial. J Psychiatr Res 2019;114:113-9.